

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Relistor 12 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,6-mililitrska viala vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.  
1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra raztopina, brezbarvna do svetlo rumena, praktično brez vidnih delcev

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Relistor je indicirano za zdravljenje konstipacije, povzročene z opiodi, kadar je odziv na odvajalno zdravljenje nezadosten, pri odraslih bolnikih, starih 18 let ali več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Konstipacija, povzročena z opiodi, pri odraslih bolnikih s kronično bolečino (razen pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki prejemajo paliativno nego)*

Priporočeni odmerek metilnaltreksonijevega bromida je 12 mg (0,6 ml raztopine) subkutano, po potrebi, v vsaj 4 odmerkih na teden, do enkrat na dan (7 odmerkov tedensko).

Pri teh bolnikih je treba zdravljenje z običajnimi odvajalnimi zdravili pri uvedbi zdravljenja z zdravilom Relistor ustaviti (glejte poglavje 5.1).

*Konstipacija, povzročena z opiodi, pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo (pri bolnikih, ki prejemajo paliativno nego)*

Priporočeni odmerek metilnaltreksonijevega bromida je 8 mg (0,4 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 38-61 kg) ali 12 mg (0,6 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 62-114 kg).

Običajna terapevtska shema je en sam odmerek vsak drugi dan. Odmerki se lahko dajejo tudi v daljših presledkih, glede na klinične potrebe.

Le če predhodnega dne ni odziva (iztrebljanja) na odmerek, lahko bolnik vzame dva zaporedna odmerka v presledku 24 ur.

Bolniki, katerih telesna teža je zunaj navedenih meja, naj prejmejo po 0,15 mg/kg. Injekcijski volumen za te bolnike izračunamo kot sledi:

odmerek (ml) = bolnikova telesna teža (kg) x 0,0075

Pri bolnikih, ki prejemajo paliativno nego, se zdravilo Relistor doda običajnemu odvajalnemu zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

## Posebne skupine bolnikov

### *Starostniki*

Na podlagi starosti ne priporočajo nikakršnega prilagajanja odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih s težkimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min) moramo odmerek metilnaltreksonijevega bromida zmanjšati z 12 mg na 8 mg (0,4 ml raztopine) pri bolnikih, ki tehtajo 62 do 114 kg. Bolniki s težkimi ledvičnimi okvarami, katerih telesna teža je zunaj meja 62 do 114 kg (glejte poglavje 5.2), morajo prejemati 50 % manjši odmerek v mg/kg. Ti bolniki morajo uporabljati vialo zdravila Relistor, ne napolnjenih injekcijskih brizg. Podatkov o bolnikih z ledvično okvaro v končnem stadiju na dializi ni na voljo in uporaba metilnaltreksonijevega bromida pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi okvarami jeter ni potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Podatkov o bolnikih s težkimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni na voljo in uporaba metilnaltreksonijevega bromida pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Varnosti in učinkovitost metilnaltreksonijevega bromida pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Relistor dajemo v obliki subkutane injekcije.

Priporočljivo je menjavati mesta injiciranja. Ne injicirajte v predele občutljive, poškodovane, pordele ali otrdele kože. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami.

Trije predeli telesa, ki jih priporočamo za injiciranje zdravila Relistor, so stegno, trebuh in nadlaket.

Zdravilo Relistor lahko injiciramo ne glede na obroke hrane.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, za katere vemo ali sumimo, da imajo mehansko obstrukcijo v prebavilih, bolnikih s povečanim tveganjem za ponavljajočo se obstrukcijo ali pri bolnikih, ki imajo akutni abdomen po kirurškem posegu, je uporaba metilnaltreksonijevega bromida kontraindicirana zaradi možnosti perforacije prebavil.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Resnost simptomov in njihovo poslabšanje

Bolnikom je treba svetovati, naj hude ali perzistentne simptome oziroma njihovo poslabšanje, čim prej sporočijo.

Če se med zdravljenjem pojavi huda ali trdovratna driska, moramo bolnikom svetovati, naj ne nadaljujejo zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom in naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

### Konstipacija, ki ni povezana z uporabo opioidov

Aktivnost metilnaltreksonijevega bromida so proučevali pri bolnikih s konstipacijo zaradi jemanja opioidov. Zato zdravilo Relistor ne bi smeli uporabljati za zdravljenje bolnikov s konstipacijo, ki ni povezana z uporabo opioidov.

#### Hiter začetek odvajanja blata

Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da zdravljenje z metilnaltreksonijevim bromidom lahko povzroči hiter začetek odvajanja blata (povprečno v 30 do 60 minutah).

#### Trajanje zdravljenja

##### *Z opioidi povzročena konstipacija pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo*

Zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom niso preučili pri odraslih bolnikih v kliničnih preskušanjih, daljših od 4 mesecev, zato ga je treba uporabljati le za omejeno obdobje (glejte poglavje 5.1).

#### Okvara jeter ali ledvic

Metilnaltreksonijev bromid ni priporočljiv za bolnike s težkimi okvarami jeter ali z okvarami ledvic v končnem stadiju, pri katerih je potrebna dializa (glejte poglavje 4.2).

#### Bolezni prebavil in perforacija prebavil

Metilnaltreksonijev bromid je treba pri bolnikih z znano lezijo prebavil ali sumom nanjo uporabljati previdno.

Pri bolnikih s kolostomo, peritonealnim katetrom, aktivno divertikulozo ali fekalno impakcijo uporabe metilnaltreksonijevega bromida niso proučevali. Zato moramo zdravilo Relistor pri teh bolnikih uporabljati zelo previdno.

V obdobju po izdaji dovoljenja za promet so po uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri bolnikih s stanji, ki jih lahko povezujemo z lokalno ali sistemsko oslavitvijo strukturne integritete stene prebavne cevi (npr. peptično razjedo, psevdoostrukcijo (Ogilviejev sindrom), divertikulozo, infiltracijske maligne bolezni prebavil ali peritonealne metastaze), poročali o primerih gastrointestinalne perforacije. Pri uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri bolnikih s temi ali drugimi stanji, ki bi lahko povzročila okvaro integritete stene prebavil (npr. Crohnovo boleznijo), je treba upoštevati celoten profil glede tveganja in koristi. Bolnike je treba spremljati, če bi se pojavila huda, trdovratna bolečina v trebuhu ali bi se le-ta poslabšala. Če se pojavi ta simptom, je treba prenehati z uporabo metilnaltreksonijevega bromida.

#### Odtegnitev opioidov

Pri bolnikih, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, so se pojavili simptomi, ki so podobni odtegnitvenim simptomom pri opioidnih in vključujejo hiperhidrozo, mrzlico, bruhanje, bolečino v trebuhu, palpitacije in vročinske oblike. Pri bolnikih, ki imajo motnje hematoencefalne bariere, se lahko poveča tveganje za opioidni odtegnitveni sindrom in/ali zmanjšano analgezijo. To je treba upoštevati pri predpisovanju metilnaltreksonijevega bromida takšnim bolnikom.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Metilnaltreksonijev bromid ne vpliva na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavljajo izocimi s citokromom P450 (CYP). Izocimi s CYP minimalno presnavljajo metilnaltreksonijev bromid. Študije presnove *in vitro* kažejo, da metilnaltreksonijev bromid ne inhibira aktivnosti CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je pa šibak inhibitor presnove modelnega substrata CYP2D6. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih odraslih moških subkutan odmerek 0,3 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida ni signifikantno vplival na presnovo dekstrometorfana, ki je substrat CYP2D6.

Pri 18 zdravih preiskovancih so proučevali možnost medsebojnega delovanja med zdraviloma, povezanega s prenašalcem organskih kationov (OCT), med metilnaltreksonijevim bromidom in zaviralcem OCT, tako da so primerjali farmakokinetični profil enkratnega odmerka metilnaltreksonijevega bromida pred več zaporednimi 400-miligramskimi odmerki cimetidina in po njih. Ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida se je po uporabi večkratnih odmerkov cimetidina zmanjšal (z 31 l/uro na 18 l/uro). Vendar je to le malo zmanjšalo celotni očistek (s 107 l/uro na 95 l/uro). Zato niso pred uporabo večkratnih odmerkov cimetidina in po njej opazili nobene pomembne spremembe AUC metilnaltreksonijevega bromida, prav tako ne  $C_{max}$ .

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri nosečnicah. Študije na živalih so pri visokih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Metilnaltreksonijevega bromida ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Ni znano, ali se metilnaltreksonijev bromid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje metilnaltreksonijevega bromida v mleko. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prekinitvijo zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Subkutano injiciranje zdravila Relistor v odmerkih 150 mg/kg/dan je pri podganah zmanjšalo plodnost. Odmerki do 25 mg/kg/dan (18-kratna izpostavljenost [AUC] pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg) niso vplivali na plodnost ali splošno reproduktivno sposobnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Metilnaltreksonijev bromid ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lahko se pojavi vrtoglavost, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše neželene reakcije pri vseh bolnikih, ki so bili izpostavljeni metilnaltreksonijevemu bromidu med vsemi fazami s placebom kontroliranih študij, so bile bolečine v trebuhu, navzea, driska in vetrovi. Te reakcije so bile na splošno rečeno blage ali zmerne.

##### Neželeni učinki v obliki razpredelnice

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznan (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

##### Bolezni živčevja

pogosti: vrtoglavost

pogosti: simptomi, podobni odtegnitvenim pri opioidih (kot so mrzlica, tremor, rinoreja, piloerekcija, vročinski oblivi, palpitacije, hiperhidroza, bruhanje, bolečina v trebuhu)

#### Bolezni prebavil

neznana: gastrointestinalna perforacija (glejte poglavje 4.4)

pogosti: bruhanje

zelo pogosti: bolečine v trebuhu, navzea, driska, vetrovi

#### Bolezni kože in podkožja

pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. zbadanje, pekoč občutek, bolečina, rdečica, edem)

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študiji na zdravih prostovoljcih so ugotovili ortostatsko hipotenzijo, povezano z odmerkom 0,64 mg/kg, danim v obliki intravenskega bolusa.

V primeru prevelikega odmerka je treba spremljati znake in simptome ortostatske hipotenzije in o njih poročati zdravniku. Z zdravljenjem je treba začeti, če je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Odvajala, antagonist perifernih opioidnih receptorjev, oznaka ATC: A06AH01

#### Mehanizem delovanja

Metilnaltreksonijev bromid je selektiven antagonist vezave opioidov na mu-receptor. Študije *in vitro* so pokazale, da je metilnaltreksonijev bromid antagonist mu-opioidnih receptorjev (inhibicijska konstanta  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ), z osemkrat manjšo učinkovitostjo za opioidne receptorje kappa ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) in zelo zmanjšano afiniteto za opioidne receptorje delta.

Ker je metilnaltreksonijev bromid kvarterni amin, je njegova sposobnost prehajanja krvno-možganske pregrade omejena. To metilnaltreksonijevemu bromidu omogoča, da deluje kot periferno delujoč mu-opioidni antagonist v tkivih, na primer v prebavilih, ne da bi vplival na analgetične učinke opioida na centralno živčevje.

#### Klinična učinkovitost in varnost

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica raka*  
Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida pri zdravljenju konstipacije, povzročene z opioidi, pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica raka, je bila dokazana v randomizirani,

dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (študija 3356). V tej študiji je bila mediana starost bolnikov 49 let (razpon 23–83); 60 % je bilo žensk. Večina bolnikov je imelo primarno diagnozo bolečine v hrbtu.

V študiji 3356 so primerjali 4-tedenski režim zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan in metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg vsak drugi dan s placebom. 4-tedenskemu, dvojno slepemu obdobju je sledilo 8-tedensko odprto obdobje, v katerem so metilnaltreksonijev bromid uporabljali po potrebi, a ne pogosteje kot enkrat na dan. Skupaj 460 bolnikov (metilnaltreksonijev bromid 12 mg enkrat na dan,  $n = 150$ , metilnaltreksonijev bromid 12 mg vsak drugi dan,  $n = 148$ , placebo,  $n = 162$ ) je bilo zdravljenih v dvojno slepem obdobju. Bolniki so imeli anamnezo kronične bolečine, ki ni posledica raka, in so jemali stabilne odmerke opioidov, ki so ustrezali vsaj 50 mg peroralnega morfina na dan. Bolniki so imeli z opioidi povzročeno konstipacijo ( $< 3$  iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden v obdobju presejanja). Od bolnikov se je zahtevalo, da so se prenehali zdraviti z vsemi predhodnimi odvajalnimi zdravili.

Prvi sočasni primarni cilj študije je bil delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku in drugi odstotek aktivnih injiciranj, ki so povzročili iztrebljanje brez rešilnega odvajala v 4 urah med dvojno slepo fazo. Iztrebljanje brez rešilnega odvajala je bilo opredeljeno kot iztrebljanje, do katerega je prišlo brez uporabe odvajala v predhodnih 24 urah.

Delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku je bil 34,2 % v kombinirani skupini z metilnaltreksonijevim bromidom v primerjavi z 9,9 % v skupini s placebom ( $p < 0,001$ ). Povprečni odstotek metilnaltreksonijevega bromida, ki je povzročil iztrebljanje brez rešilnega odvajala v 4 urah, je bil 28,9 % pri skupini z enim odmerkom na dan oz. 30,2 % pri skupini z odmerkom vsak drugi dan, v primerjavi z 9,4 % oz. 9,3 % za ustrežni režim s placebom ( $p < 0,001$ ).

Ključni sekundarni cilj študije, prilagojen za povprečno spremembo od izhodišča, tedensko iztrebljanje brez rešilnega odvajala, je bil 3,1 v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan, 2,1 v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg vsak drugi dan, in 1,5 v skupini, ki je dobivala placebo v 4-tedenskem dvojno slepem obdobju. Razlika med metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan in placebom, ki je 1,6 iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden, je statistično značilna ( $p < 0,001$ ) in klinično pomembna.

Drugi ocenjeni sekundarni cilj študije je bil delež bolnikov z  $\geq 3$  iztrebljanji brez rešilnega odvajala na teden v 4-tedenski dvojno slepi fazi. Doseglo ga je 59 % bolnikov v skupini, ki je dnevno prejela metilnaltrekson 12 mg ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom), 61 % bolnikov, ki so ga prejeli vsak drugi dan ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom) in 38 % bolnikov, ki so dobivali placebo. V dopolnilni analizi so ocenili odstotek bolnikov, ki so dosegli  $\geq 3$  celovita iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden, in povečanje za  $\geq 1$  celovito iztrebljanje brez rešilnega odvajala na teden v vsaj 3 ali 4 tednih zdravljenja. Doseglo ga je 28,7% bolnikov v skupini, ki je dnevno prejela metilnaltrekson 12 mg ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom), 14,9% bolnikov, ki so ga prejeli vsak drugi dan ( $p = 0,012$  v primerjavi s placebom) in 6,2% bolnikov, ki so dobivali placebo.

Dokazov o učinku zdravila glede na spol na varnost in učinkovitost ni bilo. Učinka na raso ni bilo mogoče analizirati, saj je bila večina študijske populacije belcev (90 %). Mediani dnevni odmerek opioida se ni značilno razlikoval od izhodišča niti v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, niti v skupini, ki je dobivala placebo.

Klinično pomembnih sprememb od izhodišča v seštevku po lestvici za bolečino ni bilo ne za bolnike, zdravljene z metilnaltreksonijevim bromidom, ne za bolnike, ki so dobivali placebo.

Uporabe metilnaltreksonijevega bromida za zdravljenje konstipacije, povzročene z opioidi, ki bi trajala dlje od 48 tednov, v kliničnih preskušanjih niso ocenili.

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo*

Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida v zdravljenju konstipacije, povzročene z opioidom, pri bolnikih, ki prejemajo paliativno zdravljenje, so dokazali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. V teh študijah je bila mediana starost 68 let (razpon 21--100); 51 % je bilo žensk. V obeh študijah so imeli bolniki napredovalo terminalno bolezen in krajšo pričakovano življenjsko dobo, večina jih je imela primarno diagnozo neozdravljivega raka; med drugimi primarnimi diagnozami so bili še končni stadij KOPB/emfizema, kardiovaskularne bolezni/popuščenja srca, Alzheimerjeve bolezni/demence, HIV/AIDS in drugih napredovalih bolezni. Bolniki so pred presejanjem imeli z opioidom povzročeno konstipacijo, opredeljeno bodisi kot <3 iztrebljanja v predhodnem tednu bodisi nobenega iztrebljanja >2 dni.

V študiji 301 so primerjali metilnaltreksonijev bromid, dan kot enkratno, dvojno slep subkutan odmerek 0,15 mg/kg, ali 0,3 mg/kg s placebom. Dvojno slepemu odmerku je sledilo 4-tedensko obdobje odprtega odmerjanja, med katerim se je metilnaltreksonijev bromid lahko uporabljal po potrebi, a največ 1 odmerek na 24 ur. Med obema obdobjema študije so se bolniki držali svojega običajnega predpisanega programa odvajanja. Vključenih in zdravljenih v dvojno slepem obdobju je bilo skupaj 154 bolnikov (metilnaltreksonijev bromid 0,15 mg/kg, n = 47, metilnaltreksonijev bromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52). Primarna končna točka je bila delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po dvojno slepem odmerku preiskovanega zdravila. Bolniki, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, so signifikantno pogosteje iztrebljali v 4 urah po dvojno slepem odmerku (62 % pri 0,15 mg/kg in 58 % pri 0,3 mg/kg) kot bolniki, ki so prejeli placebo (14 %);  $p < 0,0001$  za vsakega od odmerkov proti placebo.

V študiji 302 so primerjali dvojno slepe odmerke metilnaltreksonijevega bromida, ki so ga dajali subkutano 2 tedna vsak drugi dan, s placebom. V prvem tednu (1., 3., 5. in 7. dne) so bolniki prejeli bodisi po 0,15 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida bodisi placebo. V drugem tednu se je lahko bolniku dodeljeni odmerek zvečal na 0,30 mg/kg, če je bolnik imel do 8. dneva največ 2 odvajanja brez rešilnega odvajala. Bolniku dodeljeni odmerek se je lahko kadarkoli zmanjšal na podlagi slabega prenašanja zdravila. Analizirali so podatke 133 bolnikov (62 z metilnaltreksonijevim bromidom, 71 s placebom). Primarni končni točki sta bili dve: delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku preiskovanega zdravila in delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po vsaj 2 od prvih 4 odmerkov zdravila. Bolniki, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, so pogosteje odvajali v 4 urah po prvem odmerku (48 %) kot bolniki, ki so prejeli placebo (16 %);  $p < 0,0001$ . Bolniki, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, so tudi signifikantno pogosteje iztrebljali v 4 urah po vsaj 2 od prvih 4 odmerkov (52 %) kot bolniki, ki so prejeli placebo (9 %);  $p < 0,0001$ . Pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču mehko blato, se konzistenca blata ni pomembno izboljšala.

V nobeni od teh dveh študij ni bilo znakov, ki bi kazali na razlikovalne učinke starosti ali spola na varnost ali učinkovitost. Vpliva rase ni bilo mogoče analizirati, ker so v populaciji študije prevladovali pripadniki bele rase (88 %).

Trajnost odziva so dokazali v študiji 302, v kateri je bila pogostnost odvajalnega odziva v 2-tedenskem dvojno slepem obdobju nespremenjena od 1. do 7. odmerka.

Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida so dokazali tudi pri odprtem zdravljenju od 2. dne do konca 4. tedna v študiji 301 in v dveh odprtih podaljšanih raziskavah (301EXT in 302EXT), v katerih so dajali metilnaltreksonijev bromid po potrebi do 4 mesece dolgo (samo 8 bolnikov). Vsega skupaj 136, 21 in 82 bolnikov je v študijah 301, 301EXT oziroma 302EXT prejelo vsaj po en odprt odmerek. Zdravilo Relistor so dajali na 3,2 dneva (mediani interval odmerjanja, z razponom 1-39 dni).

Odzivnost na odvajalo je pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, vztrajala ves čas podaljšanih študij.

V teh študijah pri bolnikih, zdravljenih z metilnaltreksonijevim bromidom, ni bilo signifikantne povezave med izhodiščnim odmerkom opioida in laksacijskim odzivom. Poleg tega mediani dnevni odmerek opioida ni pomembno odstopal od izhodišča niti pri bolnikih, zdravljenih z

metilnaltreksonijevim bromidom, niti pri tistih, ki so prejeli placebo. Niti pri bolnikih, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, niti pri tistih, ki so jemali placebo, ni bilo klinično pomembnih sprememb v lestvicah za ocenjevanje intenzivnosti bolečine.

### Vpliv na repolarizacijo srca

V dvojno slepi randomizirani študiji EKG s paralelnima skupinama, v kateri so proučevali enkratne subkutane odmerke metilnaltreksonijevega bromida (0,15, 0,30 in 0,50 mg/kg) na 207 zdravih prostovoljcih, niso odkrili nobenega znaka podaljšanja intervala QT/QTc in nobenega dokaza, da bi metilnaltrekson vplival na sekundarne parametre EKG ali morfologijo elektrokardiografskega signala, in to v primerjavi s placebom in pozitivno kontrolo (peroralnim moksifloksacinom v odmerku 400 mg).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Metilnaltreksonijev bromid se absorbira hitro, maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) se doseže približno pol ure po subkutanem odmerku zdravila.  $C_{max}$  in površina pod krivuljo koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) se z zvečanjem odmerka zvečata sorazmerno odmerku od 0,15 mg/kg do 0,5 mg/kg. Absolutna biološka uporabnost subkutanega odmerka 0,30 mg/kg v primerjavi z intravenskim odmerkom 0,30 mg/kg je 82 %.

### Porazdelitev

Metilnaltreksonijev bromid se zmerno porazdeljuje po tkivih. Volumen porazdelitve v stanju ravnovesja ( $V_{ss}$ ) je približno 1,1 l/kg. Kot so ugotovili z ravnovesno dializo, se metilnaltrekson minimalno veže na beljakovine človeške plazme (11,0 % do 15,3 %).

### Biotransformacija

Sodeč po količini presnovkov metilnaltreksonijevega bromida, prestreženih iz blata in urina, se metilnaltreksonijev bromid pri ljudeh presnavlja v zmernem obsegu. Zdi se, da je poglavita presnovna pot pretvorba v izomere metil-6-naltreksola in metilnaltreksonijev sulfat. Vsaka od izomer metil-6-naltreksola ima nekoliko manjšo antagonistično aktivnost od izhodne spojine in majhno izpostavljenost v plazmi, ki je približno 8 % snovi, povezanih z zdravilom. Metilnaltreksonijev sulfat je neaktiven presnovek in je prisoten v plazmi na ravni približno 25 % snovi, povezanih z zdravilom. N-demetilacija metilnaltreksonijevega bromida v naltreksonij ni pomembna, saj predstavlja samo 0,06 % danega odmerka.

### Izločanje

Metilnaltreksonijev bromid se odstranjuje iz telesa predvsem kot nespremenjena zdravilna učinkovina. Približno pol odmerka se izloči z urinom in nekaj manj z blatom. Končni razpolovni čas odstranjevanja ( $t_{1/2}$ ) je približno 8 ur.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvare jeter*

Vpliv blage in zmerne okvare jeter na sistemsko izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu so proučevali na po 8 bolnikih razreda A oziroma B po Child-Pughovi lestvici v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Rezultati niso pokazali pomembnega učinka okvare jeter na AUC ali  $C_{max}$  metilnaltreksonijevega bromida. Učinka težke okvare jeter na farmakokinetiko metilnaltreksonijevega bromida niso proučevali.

#### *Ledvične okvare*

V študiji prostovoljcev z različnimi stopnjami ledvičnih okvar, ki so prejeli enkratni odmerek 0,30 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida, je ledvična okvara izrazito vplivala na izločanje metilnaltreksonijevega bromida skozi ledvici. Ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida je bil toliko manjši, kolikor večja je bila stopnja ledvične okvare. Težka ledvična okvara je zmanjšala ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida za 8- do 9-krat; vendar se je pri tem celotna izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu (AUC) samo podvojila.  $C_{max}$  se ni signifikantno spremenila. Pri bolnikih z okvaro ledvic v končnem stadiju, pri katerih bi bila potrebna dializa, niso opravili nikakršnih študij.

#### *Pediatrična populacija*

Pri otrocih študij niso opravili (glejte poglavje 4.2).

#### *Starostniki*

V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetične profile enkratnih in večkratnih 24-miligramskih intravenskih odmerkov metilnaltreksonijevega bromida pri zdravih mladih (starost 18 do 45 let,  $n = 10$ ) in starejših (starost 65 let in več,  $n = 10$ ) preiskovancih, so ugotovili, da je vpliv starosti na izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu manj pomemben. Povprečni  $C_{max}$  in AUC v stanju ravnovesja pri starejših preiskovancih sta bili 545 ng/ml in 412 ng·h/ml, kar je približno za 8,1 % oziroma 20 % več kot pri mladih preiskovancih. Zato na podlagi starosti ne priporočajo nikakršnega prilagajanja odmerjanja.

#### *Spol*

Pomembnih razlik zaradi spola niso opazili.

#### *Telesna masa*

Celovita analiza farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih pri zdravih preiskovancih, je pokazala, da se izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu, popravljena za odmerek, z naraščanjem telesne mase zvečuje. Povprečna izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu pri odmerku 0,15 mg/kg pri telesni masi med 38 do 114 kg je bila 179 (razpon = 139-240) ng·h/ml. To izpostavljenost lahko za odmerek 0,15 mg/kg dosežemo s prilagoditvijo odmerka na podlagi razponov telesne mase, tako da pri telesni masi od 38 do manj kot 62 kg uporabimo odmerek 8 mg, pri telesni masi od 62 do 114 kg pa odmerek 12 mg, s čimer dobimo povprečno izpostavljenost 187 (razpon = 148-220) ng·h/ml. Poleg tega je analiza pokazala, da 8-miligramski odmerek pri telesni masi med 38 in manj kot 62 kg in 12-miligramski odmerek pri telesni masi med 62 in 114 kg, na podlagi porazdelitve telesne mase bolnikov, ki so sodelovali v študijah 301 in 302, ustreza povprečnemu odmerku 0,16 (razpon = 0,21-0,13) mg/kg oziroma 0,16 (razpon = 0,19-0,11) mg/kg.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V nekaterih predkliničnih raziskavah na psih so ugotavljali učinke na srce (podaljšanje akcijskih potencialov v Purkynjevih vlaknih ali podaljšanje intervala QTc). Mehanizem tega učinka ni znan; zdi pa se, da kalijevi kanalčki (hERG) v človeškem srcu niso vpleteni.

Subkutane injekcije zdravila Relistor v odmerku 150 mg/kg/dan so pri podganah zmanjšale plodnost. Odmerki do 25 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 18-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg), ni vplivala na plodnost ali splošno reproduktivno storilnost.

Pri podganah in zajcih ni bilo znakov teratogenosti. Subkutane injekcije zdravila Relistor podganam v odmerkih 150/100 mg/kg/dan so povzročile zmanjšanje telesne teže mladičev; odmerki do 25 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 18-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg) niso vplivali na popadke, kotitev ali preživetje in rast mladičev.

Metilnaltreksonijev bromid se izloča z mlekom doječih podgan.

Študije so bile opravljene na mladičih podgan in psov. Po intravenskem injiciranju metilnaltreksonijevega bromida so ugotovili, da so bili mladiči podgan v primerjavi z odraslimi podganami občutljivejši na toksičnost, povezano z metilnaltreksonom. Pri mladičih podgan, ki so 13 tednov intravensko prejeli metilnaltreksonijev bromid, so se neželeni klinični znaki (pojavi konvulzij in oteženo dihanje) pojavili pri nižjih odmerkih ( $\geq 3$  mg/kg/dan) in izpostavljenostih (izpostavljenost [AUC], 5,4-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) od tistih, ki so sprožili podobno toksične učinke pri odraslih podganah (20 mg/kg/dan). Pri mladičih podgan, ki so prejeli odmerke po 1 mg/kg/dan, oziroma pri odraslih podganah pri odmerkih po 5 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 1,6-krat oziroma 7,8-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) se neželeni učinki niso pojavili.

Po 13-tedenskem intravenskem injiciranju metilnaltreksonijevega bromida so podobno z metilnaltreksonom povezano toksičnost opazili tako pri mladičih kot pri odraslih psih. Pri odraslih psih in mladičih, ko so prejeli metilnaltreksonijev bromid v odmerkih 20 mg/kg/dan, so opazili klinične znake, značilne za toksičnost za osrednji živčni sistem, in podaljšanje intervala QTc. Tako pri mladičih kot pri odraslih psih, ki so prejeli odmerke po 5 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 44-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) se neželeni učinki niso pojavili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
natrijev kalcijev edetat  
glicin klorid  
voda za injekcije  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

#### Po potegu v injekcijsko brizgo:

Zaradi občutljivosti za svetlobo morate raztopino za injiciranje uporabiti v 24 urah.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanje zdravila v injekcijski brizgi glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala za enkratno uporabo iz prozornega kristalnega stekla vrste I z zamaškom iz sive butilne gume in aluminijasto zapiralno obrobo z zaporko.

Ena viala vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja

1 viala; ali

2 viali z 2 sterilnima 1-mililitrskima injekcijskima brizgama z vskočno injekcijsko iglo in 4 alkoholnimi zloženci; ali

7 vial s 7 sterilnimi 1-mililitrskimi injekcijskimi brizgami z vskočno injekcijsko iglo in 14 alkoholnimi zloženci; ali

2 viali z 2 sterilnima 1-mililitrskima injekcijskima brizgama z injekcijsko iglo z varovalom in 4 alkoholnimi zloženci; ali

7 vial s 7 sterilnimi 1-mililitrskimi injekcijskimi brizgami z injekcijsko iglo z varovalom in 14 alkoholnimi zloženci.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/08/463/001

EU/1/08/463/002

EU/1/08/463/003

EU/1/08/463/012

EU/1/08/463/013

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. julij 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 27. maj 2013

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## 1. IME ZDRAVILA

Relistor 8 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,4-mililitrska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 mg metilnaltreksonijevega bromida.

1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injiciranje)

Bistra raztopina, brezbarvna do svetlo rumena, praktično brez vidnih delcev

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Relistor je indicirano za zdravljenje konstipacije, povzročene z opioidi, kadar je odziv na odvajalno zdravljenje nezadosten, pri odraslih bolnikih, starih 18 let ali več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih s kronično bolečino (razen pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki prejemajo paliativno nego)*

Priporočeni odmerek metilnaltreksonijevega bromida je 12 mg (0,6 ml raztopine) subkutano, po potrebi, v vsaj 4 odmerkih na teden, do enkrat na dan (7 odmerkov tedensko).

Pri teh bolnikih je treba zdravljenje z običajnimi odvajalnimi zdravili pri uvedbi zdravljenja z zdravilom Relistor ustaviti (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Relistor v obliki 8-mg napolnjene injekcijske igle je treba pri teh bolnikih uporabljati samo, če je treba zaradi obstoječih zdravstvenih težav odmerek zmanjšati na 8 mg (0,4 ml raztopine), glejte Posebne skupine bolnikov.

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo (pri bolnikih, ki prejemajo paliativno nego)*

Priporočeni odmerek metilnaltreksonijevega bromida je 8 mg (0,4 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 38-61 kg) ali 12 mg (0,6 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 62-114 kg).

Priporočeni odmerek metilnaltreksonijevega bromida je 8 mg (0,4 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 38-61 kg) ali 12 mg (0,6 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 62-114 kg).

Običajna terapevtska shema je en sam odmerek vsak drugi dan. Odmerki se lahko dajejo tudi v daljših presledkih, glede na klinične potrebe.

Le če predhodnega dne ni odziva (iztrebljanja) na odmerek, lahko bolnik vzame dva zaporedna odmerka v presledku 24 ur.

Bolniki, katerih telesna teža je zunaj navedenih meja, naj prejmejo po 0,15 mg/kg. Injekcijski volumen za te bolnike izračunamo kot sledi:

Pri bolnikih, ki prejemajo paliativno nego, se zdravilo Relistor doda običajnemu odvajalnemu zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starostniki*

Na podlagi starosti ne priporočajo nikakršnega prilagajanja odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih s težkimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min) moramo odmerek metilnaltreksonijevega bromida zmanjšati z 12 mg na 8 mg (0,4 ml raztopine) pri bolnikih, ki tehtajo 62 do 114 kg. Bolniki s težkimi ledvičnimi okvarami, katerih telesna teža je zunaj meja 62 do 114 kg (glejte poglavje 5.2), morajo prejemati 50 % manjši odmerek v mg/kg. Ti bolniki morajo uporabljati vialo zdravila Relistor, ne napolnjenih injekcijskih brizg. Podatkov o bolnikih z ledvično okvaro v končnem stadiju na dializi ni na voljo in uporaba metilnaltreksonijevega bromida pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi okvarami jeter ni potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Podatkov o bolnikih s težkimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni na voljo in uporaba metilnaltreksonijevega bromida pri teh bolnikih ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

##### *Pediatrična populacija*

Varnosti in učinkovitost metilnaltreksonijevega bromida pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo Relistor dajemo v obliki subkutane injekcije.

Priporočljivo je menjavati mesta injiciranja. Ne injicirajte v predele občutljive, poškodovane, pordele ali otrdele kože. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami.

Trije predeli telesa, ki jih priporočamo za injiciranje zdravila Relistor, so stegno, trebuh in nadlaket.

Zdravilo Relistor lahko injiciramo ne glede na obroke hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, za katere vemo ali sumimo, da imajo mehansko obstrukcijo v prebavilih, bolnikih s povečanim tveganjem za ponavljajočo se obstrukcijo ali pri bolnikih, ki imajo akutni abdomen po kirurškem posegu, je uporaba metilnaltreksonijevega bromida kontraindicirana zaradi možnosti perforacije prebavil.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Resnost simptomov in njihovo poslabšanje

Bolnikom je treba svetovati, naj hude ali perzistentne simptome oziroma njihovo poslabšanje, čim prej sporočijo.

Če se med zdravljenjem pojavi huda ali trdovratna driska, moramo bolnikom svetovati, naj ne nadaljujejo zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom in naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

#### Konstipacija, ki ni povezana z uporabo opioidov

Aktivnost metilnaltreksonijevega bromida so proučevali pri bolnikih s konstipacijo zaradi jemanja opioidov. Zato zdravilo Relistor ne bi smeli uporabljati za zdravljenje bolnikov s konstipacijo, ki ni povezana z uporabo opioidov.

#### Hiter začetek odvajanja blata

Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da zdravljenje z metilnaltreksonijevim bromidom lahko povzroči hiter začetek odvajanja blata (povprečno v 30 do 60 minutah).

#### Trajanje zdravljenja

##### *Z opioidi povzročena konstipacija pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo*

Zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom niso preučili pri odraslih bolnikih v kliničnih preskušanjih, daljših od 4 mesecev, zato ga je treba uporabljati le za omejeno obdobje (glejte poglavje 5.1).

#### Okvara jeter ali ledvic

Metilnaltreksonijev bromid ni priporočljiv za bolnike s težkimi okvarami jeter ali z okvarami ledvic v končnem stadiju, pri katerih je potrebna dializa (glejte poglavje 4.2).

#### Bolezni prebavil in perforacija prebavil

Metilnaltreksonijev bromid je treba pri bolnikih z znano lezijo prebavil ali sumom nanjo uporabljati previdno.

Pri bolnikih s kolostomo, peritonealnim katetrom, aktivno divertikulozo ali fekalno impakcijo uporabe metilnaltreksonijevega bromida niso proučevali. Zato moramo zdravilo Relistor pri teh bolnikih uporabljati zelo previdno.

V obdobju po izdaji dovoljenja za promet so po uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri bolnikih s stanji, ki jih lahko povezujemo z lokalno ali sistemsko oslavitvijo strukturne integritete stene prebavne cevi (npr. peptično razjedo, psevdooobstrukcijo (Ogilviejev sindrom), divertikulozo, infiltracijske maligne bolezni prebavil ali peritonealne metastaze), poročali o primerih gastrointestinalne perforacije. Pri uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri bolnikih s temi ali drugimi stanji, ki bi lahko povzročila okvaro integritete stene prebavil (npr. Crohnovo boleznijo), je treba upoštevati celoten profil glede tveganja in koristi. Bolnike je treba spremljati, če bi se pojavila huda, trdovratna bolečina v trebuhu ali bi se le-ta poslabšala. Če se pojavi ta simptom, je treba prenehati z uporabo metilnaltreksonijevega bromida.

#### Odtegnitev opioidov

Pri bolnikih, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, so se pojavili simptomi, ki so podobni odtegnitvenim simptomom pri opioidih in vključujejo hiperhidrozo, mrzlico, bruhanje, bolečino v trebuhu, palpitacije in vročinske oblike. Pri bolnikih, ki imajo motnje hematoencefalne bariere, se lahko poveča tveganje za opioidni odtegnitveni sindrom in/ali zmanjšano analgezijo. To je treba upoštevati pri predpisovanju metilnaltreksonijevega bromida takšnim bolnikom.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Metilnaltreksonijev bromid ne vpliva na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavljajo izocimi s citokromom P450 (CYP). Izocimi s CYP minimalno presnavljajo metilnaltreksonijev bromid. Študije

presnove *in vitro* kažejo, da metilnaltreksonijev bromid ne inhibira aktivnosti CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je pa šibak inhibitor presnove modelnega substrata CYP2D6. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih odraslih moških subkutan odmerek 0,3 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida ni signifikantno vplival na presnovo dekstrometorfana, ki je substrat CYP2D6.

Pri 18 zdravih preiskovancih so proučevali možnost medsebojnega delovanja med zdraviloma, povezanega s prenašalcem organskih kationov (OCT), med metilnaltreksonijevim bromidom in zaviralcem OCT, tako da so primerjali farmakokinetični profil enkratnega odmerka metilnaltreksonijevega bromida pred več zaporednimi 400-miligramskimi odmerki cimetidina in po njih. Ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida se je po uporabi večkratnih odmerkov cimetidina zmanjšal (z 31 l/uro na 18 l/uro). Vendar je to le malo zmanjšalo celotni očistek (s 107 l/uro na 95 l/uro). Zato niso pred uporabo večkratnih odmerkov cimetidina in po njej opazili nobene pomembne spremembe AUC metilnaltreksonijevega bromida, prav tako ne  $C_{max}$ .

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri nosečnicah. Študije na živalih so pri visokih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Metilnaltreksonijevega bromida ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Ni znano, ali se metilnaltreksonijev bromid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje metilnaltreksonijevega bromida v mleko. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prekinitvijo zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Subkutano injiciranje zdravila Relistor v odmerkih 150 mg/kg/dan je pri podganah zmanjšalo plodnost. Odmerki do 25 mg/kg/dan (18-kratna izpostavljenost [AUC] pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg) niso vplivali na plodnost ali splošno reproduktivno sposobnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Metilnaltreksonijev bromid ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Lahko se pojavi vrtoglavost, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše neželene reakcije pri vseh bolnikih, ki so bili izpostavljeni metilnaltreksonijevemu bromidu med vsemi fazami s placebom kontroliranih študij, so bile bolečine v trebuhu, navzea, driska in vetrovi. Te reakcije so bile na splošno rečeno blage ali zmerne.

Neželeni učinki v obliki razpredelnice

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti ni mogoče

oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

#### Bolezni živčevja

pogosti: vrtoglavost

pogosti: simptomi, podobni odtegnitvenim pri opioidih (kot so mrzlica, tremor, rinoreja, piloerekcija, vročinski oblivi, palpitacije, hiperhidroza, bruhanje, bolečina v trebuhu)

#### Bolezni prebavil

neznana: gastrointestinalna perforacija (glejte poglavje 4.4)

pogosti: bruhanje

zelo pogosti: bolečine v trebuhu, navzea, driska, vetrovi

#### Bolezni kože in podkožja

pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. zbadanje, pekoč občutek, bolečina, rdečica, edem)

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študiji na zdravih prostovoljcih so ugotovili ortostatsko hipotenzijo, povezano z odmerkom 0,64 mg/kg, danim v obliki intravenskega bolusa.

V primeru prevelikega odmerka je treba spremljati znake in simptome ortostatske hipotenzije in o njih poročati zdravniku. Z zdravljenjem je treba začeti, če je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Odvajala, antagonisti perifernih opioidnih receptorjev, oznaka ATC: A06AH01

#### Mehanizem delovanja

Metilnaltreksonijev bromid je selektiven antagonist vezave opioidov na mu-receptor. Študije *in vitro* so pokazale, da je metilnaltreksonijev bromid antagonist mu-opioidnih receptorjev (inhibicijska konstanta  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ), z osemkrat manjšo učinkovitostjo za opioidne receptorje kappa ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) in zelo zmanjšano afiniteto za opioidne receptorje delta.

Ker je metilnaltreksonijev bromid kvarterni amin, je njegova sposobnost prehajanja krvno-možganske pregrade omejena. To metilnaltreksonijevemu bromidu omogoča, da deluje kot periferno delujoč mu-opioidni antagonist v tkivih, na primer v prebavilih, ne da bi vplival na analgetične učinke opioida na centralno živčevje.

## Klinična učinkovitost in varnost

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica raka (odmerek 12 mg)*

Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida pri zdravljenju konstipacije, povzročene z opioidi, pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica raka, je bila dokazana v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (študija 3356). V tej študiji je bila mediana starost bolnikov 49 let (razpon 23–83); 60 % je bilo žensk. Večina bolnikov je imelo primarno diagnozo bolečine v hrbtu.

V študiji 3356 so primerjali 4-tedenski režim zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan in metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg vsak drugi dan s placebom. 4-tedenskemu, dvojno slepemu obdobju je sledilo 8-tedensko odprto obdobje, v katerem so metilnaltreksonijev bromid uporabljali po potrebi, a ne pogosteje kot enkrat na dan. Skupaj 460 bolnikov (metilnaltreksonijev bromid 12 mg enkrat na dan,  $n = 150$ , metilnaltreksonijev bromid 12 mg vsak drugi dan,  $n = 148$ , placebo,  $n = 162$ ) je bilo zdravljenih v dvojno slepem obdobju. Bolniki so imeli anamnezo kronične bolečine, ki ni posledica raka, in so jemali stabilne odmerke opioidov, ki so ustrezali vsaj 50 mg peroralnega morfina na dan. Bolniki so imeli z opioidi povzročeno konstipacijo ( $< 3$  iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden v obdobju presejanja). Od bolnikov se je zahtevalo, da so se prenehali zdraviti z vsemi predhodnimi odvajalnimi zdravili.

Prvi sočasni primarni cilj študije je bil delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku in drugi odstotek aktivnih injiciranj, ki so povzročili iztrebljanje brez rešilnega odvajala v 4 urah med dvojno slepo fazo. Iztrebljanje brez rešilnega odvajala je bilo opredeljeno kot iztrebljanje, do katerega je prišlo brez uporabe odvajala v predhodnih 24 urah.

Delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku je bil 34,2 % v kombinirani skupini z metilnaltreksonijevim bromidom v primerjavi z 9,9 % v skupini s placebom ( $p < 0,001$ ). Povprečni odstotek metilnaltreksonijevega bromida, ki je povzročil iztrebljanje brez rešilnega odvajala v 4 urah, je bil 28,9 % pri skupini z enim odmerkom na dan oz. 30,2 % pri skupini z odmerkom vsak drugi dan, v primerjavi z 9,4 % oz. 9,3 % za ustrezní režim s placebom ( $p < 0,001$ ).

Ključni sekundarni cilj študije, prilagojen za povprečno spremembo od izhodišča, tedensko iztrebljanje brez rešilnega odvajala, je bil 3,1 v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan, 2,1 v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg vsak drugi dan, in 1,5 v skupini, ki je dobivala placebo v 4-tedenskem dvojno slepem obdobju. Razlika med metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan in placebom, ki je 1,6 iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden, je statistično značilna ( $p < 0,001$ ) in klinično pomembna.

Drugi ocenjeni sekundarni cilj študije je bil delež bolnikov z  $\geq 3$  iztrebljanji brez rešilnega odvajala na teden v 4-tedenski dvojno slepi fazi. Doseglo ga je 59 % bolnikov v skupini, ki je dnevno prejemale metilnaltrekson 12 mg ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom), 61 % bolnikov, ki so ga prejemale vsak drugi dan ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom) in 38 % bolnikov, ki so dobivali placebo. V dopolnilni analizi so ocenili odstotek bolnikov, ki so dosegli  $\geq 3$  celovita iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden, in povečanje za  $\geq 1$  celovito iztrebljanje brez rešilnega odvajala na teden v vsaj 3 ali 4 tednih zdravljenja. Doseglo ga je 28,7% bolnikov v skupini, ki je dnevno prejemale metilnaltrekson 12 mg ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom), 14,9% bolnikov, ki so ga prejemale vsak drugi dan ( $p = 0,012$  v primerjavi s placebom) in 6,2% bolnikov, ki so dobivali placebo.

Dokazov o učinku zdravila glede na spol na varnost in učinkovitost ni bilo. Učinka na raso ni bilo mogoče analizirati, saj je bila večina študijske populacije belcev (90 %). Mediani dnevni odmerek opioida se ni značilno razlikoval od izhodišča niti v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, niti v skupini, ki je dobivala placebo.

Klinično pomembnih sprememb od izhodišča v seštevku po lestvici za bolečino ni bilo ne za bolnike, zdravljene z metilnaltreksonijevim bromidom, ne za bolnike, ki so dobivali placebo.

Uporabe metilnaltreksonijevega bromida za zdravljenje konstipacije, povzročene z opioidi, ki bi trajala dlje od 48 tednov, v kliničnih preskušanjih niso ocenili.

#### *Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo*

Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida v zdravljenju konstipacije, povzročene z opioidom, pri bolnikih, ki prejemajo paliativno zdravljenje, so dokazali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. V teh študijah je bila mediana starost 68 let (razpon 21--100); 51 % je bilo žensk. V obeh študijah so imeli bolniki napredovalo terminalno bolezen in krajšo pričakovano življenjsko dobo, večina jih je imela primarno diagnozo neozdravljivega raka; med drugimi primarnimi diagnozami so bili še končni stadij KOPB/emfizema, kardiovaskularne bolezni/popuščanja srca, Alzheimerjeve bolezni/demence, HIV/AIDS in drugih napredovalih bolezni. Bolniki so pred presejanjem imeli z opioidom povzročeno konstipacijo, opredeljeno bodisi kot <3 iztrebljanja v predhodnem tednu bodisi nobenega iztrebljanja >2 dni.

V študiji 301 so primerjali metilnaltreksonijev bromid, dan kot enkratno, dvojno slep subkutan odmerek 0,15 mg/kg, ali 0,3 mg/kg s placebom. Dvojno slepemu odmerku je sledilo 4-tedensko obdobje odprtega odmerjanja, med katerim se je metilnaltreksonijev bromid lahko uporabljal po potrebi, a največ 1 odmerek na 24 ur. Med obema obdobjema študije so se bolniki držali svojega običajnega predpisanega programa odvajanja. Vključenih in zdravljenih v dvojno slepem obdobju je bilo skupaj 154 bolnikov (metilnaltreksonijev bromid 0,15 mg/kg, n = 47, metilnaltreksonijev bromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52). Primarna končna točka je bila delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po dvojno slepem odmerku preiskovanega zdravila. Bolniki, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, so pogosteje iztrebljali v 4 urah po dvojno slepem odmerku (62 % pri 0,15 mg/kg in 58 % pri 0,3 mg/kg) kot bolniki, ki so prejeli placebo (14 %);  $p < 0,0001$  za vsakega od odmerkov proti placebu.

V študiji 302 so primerjali dvojno slepe odmerke metilnaltreksonijevega bromida, ki so ga dajali subkutano 2 tedna vsak drugi dan, s placebom. V prvem tednu (1., 3., 5. in 7. dne) so bolniki prejeli bodisi po 0,15 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida bodisi placebo. V drugem tednu se je lahko bolniku dodeljeni odmerek zvečal na 0,30 mg/kg, če je bolnik imel do 8. dneva največ 2 odvajanja brez rešilnega odvajala. Bolniku dodeljeni odmerek se je lahko kadarkoli zmanjšal na podlagi slabega prenašanja zdravila. Analizirali so podatke 133 bolnikov (62 z metilnaltreksonijevim bromidom, 71 s placebom). Primarni končni točki sta bili dve: delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku preiskovanega zdravila in delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po vsaj 2 od prvih 4 odmerkov zdravila. Bolniki, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, so pogosteje odvajali v 4 urah po prvem odmerku (48 %) kot bolniki, ki so prejeli placebo (16 %);  $p < 0,0001$ . Bolniki, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, so tudi pogosteje iztrebljali v 4 urah po vsaj 2 od prvih 4 odmerkov (52 %) kot bolniki, ki so prejeli placebo (9 %);  $p < 0,0001$ . Pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču mehko blato, se konzistenca blata ni pomembno izboljšala.

V nobeni od teh dveh študij ni bilo znakov, ki bi kazali na razlikovalne učinke starosti ali spola na varnost ali učinkovitost. Vpliva rase ni bilo mogoče analizirati, ker so v populaciji študije prevladovali pripadniki bele rase (88 %).

Trajnost odziva so dokazali v študiji 302, v kateri je bila pogostnost odvajalnega odziva v 2-tedenskem dvojno slepem obdobju nespremenjena od 1. do 7. odmerka.

Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida so dokazali tudi pri odprtem zdravljenju od 2. dne do konca 4. tedna v študiji 301 in v dveh odprtih podaljšanih raziskavah (301EXT in 302EXT), v katerih so dajali metilnaltreksonijev bromid po potrebi do 4 mesece dolgo (samo 8 bolnikov). Vsega skupaj 136, 21 in 82 bolnikov je v študijah 301, 301EXT oziroma 302EXT prejelo vsaj po en odprt odmerek. Zdravilo Relistor so dajali na 3,2 dneva (mediani interval odmerjanja, z razponom 1-39 dni).

Odzivnost na odvajalo je pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, vztrajala ves čas podaljšanih študij.

V teh študijah pri bolnikih, zdravljenih z metilnaltreksonijevim bromidom, ni bilo signifikantne povezave med izhodiščnim odmerkom opioida in laksacijskim odzivom. Poleg tega mediani dnevni odmerek opioida ni pomembno odstopal od izhodišča niti pri bolnikih, zdravljenih z metilnaltreksonijevim bromidom, niti pri tistih, ki so prejeli placebo. Niti pri bolnikih, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, niti pri tistih, ki so prejeli placebo, ni bilo klinično pomembnih sprememb v lestvicah za ocenjevanje intenzivnosti bolečine.

### Vpliv na repolarizacijo srca

V dvojno slepi randomizirani študiji EKG s paralelnima skupinama, v kateri so proučevali enkratne subkutane odmerke metilnaltreksonijevega bromida (0,15, 0,30 in 0,50 mg/kg) na 207 zdravih prostovoljcih, niso odkrili nobenega znaka podaljšanja intervala QT/QTc in nobenega dokaza, da bi metilnaltrekson vplival na sekundarne parametre EKG ali morfologijo elektrokardiografskega signala, in to v primerjavi s placebom in pozitivno kontrolo (peroralnim moksifloksacinom v odmerku 400 mg).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Metilnaltreksonijev bromid se absorbira hitro, maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) se doseže približno pol ure po subkutanem odmerku zdravila.  $C_{max}$  in površina pod krivuljo koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) se z zvečanjem odmerka zvečata sorazmerno odmerku od 0,15 mg/kg do 0,5 mg/kg. Absolutna biološka uporabnost subkutanega odmerka 0,30 mg/kg v primerjavi z intravenskim odmerkom 0,30 mg/kg je 82 %.

### Porazdelitev

Metilnaltreksonijev bromid se zmerno porazdeljuje po tkivih. Volumen porazdelitve v stanju ravnovesja ( $V_{ss}$ ) je približno 1,1 l/kg. Kot so ugotovili z ravnovesno dializo, se metilnaltrekson minimalno veže na beljakovine človeške plazme (11,0 % do 15,3 %).

### Biotransformacija

Sodeč po količini presnovkov metilnaltreksonijevega bromida, prestreženih iz blata in urina, se metilnaltreksonijev bromid pri ljudeh presnavlja v zmernem obsegu. Zdi se, da je poglavitna presnovna pot pretvorba v izomere metil-6-naltreksola in metilnaltreksonijev sulfat. Vsaka od izomer metil-6-naltreksola ima nekoliko manjšo antagonistično aktivnost od izhodne spojine in majhno izpostavljenost v plazmi, ki je približno 8 % snovi, povezanih z zdravilom. Metilnaltreksonijev sulfat je neaktiven presnovek in je prisoten v plazmi na ravni približno 25 % snovi, povezanih z zdravilom. N-demetilacija metilnaltreksonijevega bromida v naltreksonij ni pomembna, saj predstavlja samo 0,06 % danega odmerka.

### Izločanje

Metilnaltreksonijev bromid se odstranjuje iz telesa predvsem kot nespremenjena zdravilna učinkovina. Približno pol odmerka se izloči z urinom in nekaj manj z blatom. Končni razpolovni čas odstranjevanja ( $t_{1/2}$ ) je približno 8 ur.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvare jeter*

Vpliv blage in zmerne okvare jeter na sistemsko izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu so proučevali na po 8 bolnikih razreda A oziroma B po Child-Pughovi lestvici v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Rezultati niso pokazali pomembnega učinka okvare jeter na AUC ali  $C_{max}$  metilnaltreksonijevega bromida. Učinka težke okvare jeter na farmakokinetiko metilnaltreksonijevega bromida niso proučevali.

### *Ledvične okvare*

V študiji prostovoljcev z različnimi stopnjami ledvičnih okvar, ki so prejeli enkratni odmerek 0,30 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida, je ledvična okvara izrazito vplivala na izločanje metilnaltreksonijevega bromida skozi ledvici. Ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida je bil toliko manjši, kolikor večja je bila stopnja ledvične okvare. Težka ledvična okvara je zmanjšala ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida za 8- do 9-krat; vendar se je pri tem celotna izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu (AUC) samo podvojila.  $C_{max}$  se ni signifikantno spremenila. Pri bolnikih z okvaro ledvic v končnem stadiju, pri katerih bi bila potrebna dializa, niso opravili nikakršnih študij.

### *Pediatrična populacija*

Pri otrocih študij niso opravili (glejte poglavje 4.2).

### *Starostniki*

V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetične profile enkratnih in večkratnih 24-miligramskih intravenskih odmerkov metilnaltreksonijevega bromida pri zdravih mladih (starost 18 do 45 let,  $n = 10$ ) in starejših (starost 65 let in več,  $n = 10$ ) preiskovancih, so ugotovili, da je vpliv starosti na izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu manj pomemben. Povprečni  $C_{max}$  in AUC v stanju ravnovesja pri starejših preiskovancih sta bili 545 ng/ml in 412 ng·h/ml, kar je približno za 8,1 % oziroma 20 % več kot pri mladih preiskovancih. Zato na podlagi starosti ne priporočajo nikakršnega prilagajanja odmerjanja.

### *Spol*

Pomembnih razlik zaradi spola niso opazili.

### *Telesna masa*

Celovita analiza farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih pri zdravih preiskovancih, je pokazala, da se izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu, popravljena za odmerek, z naraščanjem telesne mase zvečuje. Povprečna izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu pri odmerku 0,15 mg/kg pri telesni masi med 38 do 114 kg je bila 179 (razpon = 139-240) ng·h/ml. To izpostavljenost lahko za odmerek 0,15 mg/kg dosežemo s prilagoditvijo odmerka na podlagi razponov telesne mase, tako da pri telesni masi od 38 do manj kot 62 kg uporabimo odmerek 8 mg, pri telesni masi od 62 do 114 kg pa odmerek 12 mg, s čimer dobimo povprečno izpostavljenost 187 (razpon = 148-220) ng·h/ml. Poleg tega je analiza pokazala, da 8-miligramski odmerek pri telesni masi med 38 in manj kot 62 kg in 12-miligramski odmerek pri telesni masi med 62 in 114 kg, na podlagi porazdelitve telesne mase bolnikov, ki so sodelovali v študijah 301 in 302, ustreza povprečnemu odmerku 0,16 (razpon = 0,21-0,13) mg/kg oziroma 0,16 (razpon = 0,19-0,11) mg/kg.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V nekaterih predkliničnih raziskavah na psih so ugotavljali učinke na srce (podaljšanje akcijskih potencialov v Purkynjevih vlaknih ali podaljšanje intervala QTc). Mehanizem tega učinka ni znan; zdi pa se, da kalijevi kanalčki (hERG) v človeškem srcu niso vpleteni.

Subkutane injekcije zdravila Relistor v odmerku 150 mg/kg/dan so pri podganah zmanjšale plodnost. Odmerki do 25 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 18-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg), ni vplivala na plodnost ali splošno reproduktivno storilnost.

Pri podganah in zajcih ni bilo znakov teratogenosti. Subkutane injekcije zdravila Relistor podganam v odmerkih 150/100 mg/kg/dan so povzročile zmanjšanje telesne teže mladičev; odmerki do 25 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 18-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg) niso vplivali na popadke, kotitev ali preživetje in rast mladičev.

Metilnaltreksonijev bromid se izloča z mlekom doječih podgan.

Študije so bile opravljene na mladičih podgan in psov. Po intravenskem injiciranju metilnaltreksonijevega bromida so ugotovili, da so bili mladiči podgan v primerjavi z odraslimi podganami občutljivejši na toksičnost, povezano z metilnaltreksonom. Pri mladičih podgan, ki so 13 tednov intravensko prejeli metilnaltreksonijev bromid, so se neželeni klinični znaki (pojavi konvulzij in oteženo dihanje) pojavili pri nižjih odmerkih ( $\geq 3$  mg/kg/dan) in izpostavljenostih (izpostavljenost [AUC], 5,4-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) od tistih, ki so sprožili podobno toksične učinke pri odraslih podganah (20 mg/kg/dan). Pri mladičih podgan, ki so prejeli odmerke po 1 mg/kg/dan, oziroma pri odraslih podganah pri odmerkih po 5 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 1,6-krat oziroma 7,8-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) se neželeni učinki niso pojavili.

Po 13-tedenskem intravenskem injiciranju metilnaltreksonijevega bromida so podobno z metilnaltreksonom povezano toksičnost opazili tako pri mladičih kot pri odraslih psih. Pri odraslih psih in mladičih, ko so prejeli metilnaltreksonijev bromid v odmerkih 20 mg/kg/dan, so opazili klinične znake, značilne za toksičnost za osrednji živčni sistem, in podaljšanje intervala QTc. Tako pri mladičih kot pri odraslih psih, ki so prejeli odmerke po 5 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 44-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) se neželeni učinki niso pojavili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
natrijev kalcijev edetat  
glicin klorid  
voda za injekcije  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,4 ml raztopine za injiciranje.

Napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla tipa I z iglo in nerjavečega stekla, plastičnim batom in togim pokrovčkom igle iz polipropilena.

Pakiranja po 4, 7, 8 in 10 napoljenih injekcijskih brizg.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/08/463/004

EU/1/08/463/005

EU/1/08/463/006

EU/1/08/463/007

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. julij 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 27. maj 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. IME ZDRAVILA

Relistor 12 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,6-mililitrska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.

1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injiciranje)

Bistra raztopina, brezbarvna do svetlo rumena, praktično brez vidnih delcev

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Relistor je indicirano za zdravljenje konstipacije, povzročene z opioidi, kadar je odziv na odvajalno zdravljenje nezadosten, pri odraslih bolnikih, starih 18 let ali več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih s kronično bolečino (razen pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki prejemajo paliativno nego)*

Priporočeni odmerek metilnaltreksonijevega bromida je 12 mg (0,6 ml raztopine) subkutano, po potrebi, v vsaj 4 odmerkih na teden, do enkrat na dan (7 odmerkov tedensko).

Pri teh bolnikih je treba zdravljenje z običajnimi odvajalnimi zdravili pri uvedbi zdravljenja z zdravilom Relistor ustaviti (glejte poglavje 5.1).

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo (pri bolnikih, ki prejemajo paliativno nego)*

Priporočeni odmerek metilnaltreksonijevega bromida je 8 mg (0,4 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 38-61 kg) ali 12 mg (0,6 ml raztopine) (za bolnike, ki tehtajo 62-114 kg).

Običajna terapevtska shema je en sam odmerek vsak drugi dan. Odmerki se lahko dajejo tudi v daljših presledkih, glede na klinične potrebe.

Le če predhodnega dne ni odziva (iztrebljanja) na odmerek, lahko bolnik vzame dva zaporedna odmerka v presledku 24 ur.

Bolniki, katerih telesna teža je zunaj navedenih meja, naj prejmejo po 0,15 mg/kg. Injekcijski volumen za te bolnike izračunamo kot sledi:

Pri bolnikih, ki prejemajo paliativno nego, se zdravilo Relistor doda običajnemu odvajalnemu zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

## Posebne skupine bolnikov

### *Starostniki*

Na podlagi starosti ne priporočajo nikakršnega prilagajanja odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih s težkimi ledvičnimi okvarami (očistek kreatinina manjši od 30 ml/min) moramo odmerek metilnaltreksonijevega bromida zmanjšati z 12 mg na 8 mg (0,4 ml raztopine) pri bolnikih, ki tehtajo 62 do 114 kg. Bolniki s težkimi ledvičnimi okvarami, katerih telesna teža je zunaj meja 62 do 114 kg (glejte poglavje 5.2), morajo prejemati 50 % manjši odmerek v mg/kg. Ti bolniki morajo uporabljati vialo zdravila Relistor, ne napolnjenih injekcijskih brizg. Podatkov o bolnikih z ledvično okvaro v končnem stadiju na dializi ni na voljo in uporaba metilnaltreksonijevega bromida pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z blagimi do zmernimi okvarami jeter ni potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Podatkov o bolnikih s težkimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni na voljo in uporaba metilnaltreksonijevega bromida pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### *Pediatrična populacija*

Varnosti in učinkovitost metilnaltreksonijevega bromida pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

## Način uporabe

Zdravilo Relistor dajemo v obliki subkutane injekcije.

Priporočljivo je menjavati mesta injiciranja. Ne injicirajte v predele občutljive, poškodovane, pordele ali otrdele kože. Izogibajte se predelom z brazgotinami ali strijami.

Trije predeli telesa, ki jih priporočamo za injiciranje zdravila Relistor, so stegno, trebuh in nadlaket.

Zdravilo Relistor lahko injiciramo ne glede na obroke hrane.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri bolnikih, za katere vemo ali sumimo, da imajo mehansko obstrukcijo v prebavilih, bolnikih s povečanim tveganjem za ponavljajočo se obstrukcijo ali pri bolnikih, ki imajo akutni abdomen po kirurškem posegu, je uporaba metilnaltreksonijevega bromida kontraindicirana zaradi možnosti perforacije prebavil.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Resnost simptomov in njihovo poslabšanje

Bolnikom je treba svetovati, naj hude ali perzistentne simptome oziroma njihovo poslabšanje, čim prej sporočijo.

Če se med zdravljenjem pojavi huda ali trdovratna driska, moramo bolnikom svetovati, naj ne nadaljujejo zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom in naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

### Konstipacija, ki ni povezana z uporabo opioidov

Aktivnost metilnaltreksonijevega bromida so proučevali pri bolnikih s konstipacijo zaradi jemanja opioidov. Zato zdravilo Relistor ne bi smeli uporabljati za zdravljenje bolnikov s konstipacijo, ki ni povezana z uporabo opioidov.

#### Hiter začetek odvajanja blata

Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da zdravljenje z metilnaltreksonijevim bromidom lahko povzroči hiter začetek odvajanja blata (povprečno v 30 do 60 minutah).

#### Trajanje zdravljenja

##### *Z opioidi povzročena konstipacija pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo*

Zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom niso preučili pri odraslih bolnikih v kliničnih preskušanjih, daljših od 4 mesecev, zato ga je treba uporabljati le za omejeno obdobje (glejte poglavje 5.1).

#### Okvara jeter ali ledvic

Metilnaltreksonijev bromid ni priporočljiv za bolnike s težkimi okvarami jeter ali z okvarami ledvic v končnem stadiju, pri katerih je potrebna dializa (glejte poglavje 4.2).

#### Bolezni prebavil in perforacija prebavil

Metilnaltreksonijev bromid je treba pri bolnikih z znano lezijo prebavil ali sumom nanjo uporabljati previdno.

Pri bolnikih s kolostomo, peritonealnim katetrom, aktivno divertikulozo ali fekalno impakcijo uporabe metilnaltreksonijevega bromida niso proučevali. Zato moramo zdravilo Relistor pri teh bolnikih uporabljati zelo previdno.

V obdobju po izdaji dovoljenja za promet so po uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri bolnikih s stanji, ki jih lahko povezujemo z lokalno ali sistemsko oslavitvijo strukturne integritete stene prebavne cevi (npr. peptično razjedo, psevdooobstrukcijo (Ogilviejev sindrom), divertikulozo, infiltracijske maligne bolezni prebavil ali peritonealne metastaze), poročali o primerih gastrointestinalne perforacije. Pri uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri bolnikih s temi ali drugimi stanji, ki bi lahko povzročila okvaro integritete stene prebavil (npr. Crohnovo boleznijo), je treba upoštevati celoten profil glede tveganja in koristi. Bolnike je treba spremljati, če bi se pojavila huda, trdovratna bolečina v trebuhu ali bi se le-ta poslabšala. Če se pojavi ta simptom, je treba prenehati z uporabo metilnaltreksonijevega bromida.

#### Odtegnitev opioidov

Pri bolnikih, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, so se pojavili simptomi, ki so podobni odtegnitvenim simptomom pri opioidnih in vključujejo hiperhidrozo, mrzlico, bruhanje, bolečino v trebuhu, palpitacije in vročinske oblike. Pri bolnikih, ki imajo motnje hematoencefalne bariere, se lahko poveča tveganje za opioidni odtegnitveni sindrom in/ali zmanjšano analgezijo. To je treba upoštevati pri predpisovanju metilnaltreksonijevega bromida takšnim bolnikom.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Metilnaltreksonijev bromid ne vpliva na farmakokinetiko zdravil, ki jih presnavljajo izocimi s citokromom P450 (CYP). Izocimi s CYP minimalno presnavljajo metilnaltreksonijev bromid. Študije presnove *in vitro* kažejo, da metilnaltreksonijev bromid ne inhibira aktivnosti CYP1A2, CYP2E1, CYP2B6, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4, je pa šibak inhibitor presnove modelnega substrata CYP2D6. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih odraslih moških subkutan odmerek 0,3 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida ni signifikantno vplival na presnovo dekstrometorfana, ki je substrat CYP2D6.

Pri 18 zdravih preiskovancih so proučevali možnost medsebojnega delovanja med zdraviloma, povezanega s prenašalcem organskih kationov (OCT), med metilnaltreksonijevim bromidom in zaviralcem OCT, tako da so primerjali farmakokinetični profil enkratnega odmerka metilnaltreksonijevega bromida pred več zaporednimi 400-miligramskimi odmerki cimetidina in po njih. Ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida se je po uporabi večkratnih odmerkov cimetidina zmanjšal (z 31 l/uro na 18 l/uro). Vendar je to le malo zmanjšalo celotni očistek (s 107 l/uro na 95 l/uro). Zato niso pred uporabo večkratnih odmerkov cimetidina in po njej opazili nobene pomembne spremembe AUC metilnaltreksonijevega bromida, prav tako ne  $C_{max}$ .

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi metilnaltreksonijevega bromida pri nosečnicah. Študije na živalih so pri visokih odmerkih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Metilnaltreksonijevega bromida ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Ni znano, ali se metilnaltreksonijev bromid izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale izločanje metilnaltreksonijevega bromida v mleko.

Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prekinitvijo zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Subkutano injiciranje zdravila Relistor v odmerkih 150 mg/kg/dan je pri podganah zmanjšalo plodnost. Odmerki do 25 mg/kg/dan (18-kratna izpostavljenost [AUC] pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg) niso vplivali na plodnost ali splošno reproduktivno sposobnost.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Metilnaltreksonijev bromid ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Lahko se pojavi vrtoglavost, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejše neželene reakcije pri vseh bolnikih, ki so bili izpostavljeni metilnaltreksonijevemu bromidu med vsemi fazami s placebom kontroliranih študij, so bile bolečine v trebuhu, navzea, driska in vetrovi. Te reakcije so bile na splošno rečeno blage ali zmerne.

Neželeni učinki so razvrščeni kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

##### Bolezni živčevja

pogosti: vrtoglavost

pogosti: simptomi, podobni odtegnitvenim pri opioidih (kot so mrzlica, tremor, rinoreja, piloerekcija, vročinski oblivi, palpitacije, hiperhidroza, bruhanje, bolečina v trebuhu)

#### Bolezni prebavil

neznan: gastrointestinalna perforacija (glejte poglavje 4.4)

pogosti: bruhanje

zelo pogosti: bolečine v trebuhu, navzea, driska, vetrovi

#### Bolezni kože in podkožja

pogosti: reakcije na mestu injiciranja (npr. zbadanje, pekoč občutek, bolečina, rdečica, edem)

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V študiji na zdravih prostovoljcih so ugotovili ortostatsko hipotenzijo, povezano z odmerkom 0,64 mg/kg, danim v obliki intravenskega bolusa.

V primeru prevelikega odmerka je treba spremljati znake in simptome ortostatske hipotenzije in o njih poročati zdravniku. Z zdravljenjem je treba začeti, če je potrebno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Odvajala, antagonist perifernih opioidnih receptorjev, oznaka ATC: A06AH01

#### Mehanizem delovanja

Metilnaltreksonijev bromid je selektiven antagonist vezave opioidov na mu-receptor. Študije *in vitro* so pokazale, da je metilnaltreksonijev bromid antagonist mu-opioidnih receptorjev (inhibicijska konstanta  $[K_i] = 28 \text{ nM}$ ), z osemkrat manjšo učinkovitostjo za opioidne receptorje kappa ( $K_i = 230 \text{ nM}$ ) in zelo zmanjšano afiniteto za opioidne receptorje delta.

Ker je metilnaltreksonijev bromid kvarterni amin, je njegova sposobnost prehajanja krvno-možganske pregrade omejena. To metilnaltreksonijevemu bromidu omogoča, da deluje kot periferno delujoč mu-opioidni antagonist v tkivih, na primer v prebavilih, ne da bi vplival na analgetične učinke opioida na centralno živčevje.

#### Klinična učinkovitost in varnost

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica raka*  
Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida pri zdravljenju konstipacije, povzročene z opioidi, pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica raka, je bila dokazana v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (študija 3356). V tej študiji je bila mediana starost

bolnikov 49 let (razpon 23–83); 60 % je bilo žensk. Večina bolnikov je imelo primarno diagnozo bolečine v hrbtu.

V študiji 3356 so primerjali 4-tedenski režim zdravljenja z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan in metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg vsak drugi dan s placebom. 4-tedenskemu, dvojno slepemu obdobju je sledilo 8-tedensko odprto obdobje, v katerem so metilnaltreksonijev bromid uporabljali po potrebi, a ne pogosteje kot enkrat na dan. Skupaj 460 bolnikov (metilnaltreksonijev bromid 12 mg enkrat na dan,  $n = 150$ , metilnaltreksonijev bromid 12 mg vsak drugi dan,  $n = 148$ , placebo,  $n = 162$ ) je bilo zdravljenih v dvojno slepem obdobju. Bolniki so imeli anamnezo kronične bolečine, ki ni posledica raka, in so jemali stabilne odmerke opioidov, ki so ustrezali vsaj 50 mg peroralnega morfina na dan. Bolniki so imeli z opioidi povzročeno konstipacijo ( $< 3$  iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden v obdobju presejanja). Od bolnikov se je zahtevalo, da so se prenehali zdraviti z vsemi predhodnimi odvajalnimi zdravili.

Prvi sočasni primarni cilj študije je bil delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku in drugi odstotek aktivnih injiciranj, ki so povzročili iztrebljanje brez rešilnega odvajala v 4 urah med dvojno slepo fazo. Iztrebljanje brez rešilnega odvajala je bilo opredeljeno kot iztrebljanje, do katerega je prišlo brez uporabe odvajala v predhodnih 24 urah.

Delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku je bil 34,2 % v kombinirani skupini z metilnaltreksonijevim bromidom v primerjavi z 9,9 % v skupini s placebom ( $p < 0,001$ ). Povprečni odstotek metilnaltreksonijevega bromida, ki je povzročil iztrebljanje brez rešilnega odvajala v 4 urah, je bil 28,9 % pri skupini z enim odmerkom na dan oz. 30,2 % pri skupini z odmerkom vsak drugi dan, v primerjavi z 9,4 % oz. 9,3 % za ustrežni režim s placebom ( $p < 0,001$ ).

Ključni sekundarni cilj študije, prilagojen za povprečno spremembo od izhodišča, tedensko iztrebljanje brez rešilnega odvajala, je bil 3,1 v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan, 2,1 v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg vsak drugi dan, in 1,5 v skupini, ki je dobivala placebo v 4-tedenskem dvojno slepem obdobju. Razlika med metilnaltreksonijevim bromidom 12 mg enkrat na dan in placebom, ki je 1,6 iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden, je statistično značilna ( $p < 0,001$ ) in klinično pomembna.

Drugi ocenjeni sekundarni cilj študije je bil delež bolnikov z  $\geq 3$  iztrebljanji brez rešilnega odvajala na teden v 4-tedenski dvojno slepi fazi. Doseglo ga je 59 % bolnikov v skupini, ki je dnevno prejela metilnaltrekson 12 mg ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom), 61 % bolnikov, ki so ga prejeli vsak drugi dan ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom) in 38 % bolnikov, ki so dobivali placebo. V dopolnilni analizi so ocenili odstotek bolnikov, ki so dosegli  $\geq 3$  celovita iztrebljanja brez rešilnega odvajala na teden, in povečanje za  $\geq 1$  celovito iztrebljanje brez rešilnega odvajala na teden v vsaj 3 ali 4 tednih zdravljenja. Doseglo ga je 28,7% bolnikov v skupini, ki je dnevno prejela metilnaltrekson 12 mg ( $p < 0,001$  v primerjavi s placebom), 14,9% bolnikov, ki so ga prejeli vsak drugi dan ( $p = 0,012$  v primerjavi s placebom) in 6,2% bolnikov, ki so dobivali placebo.

Dokazov o učinku zdravila glede na spol na varnost in učinkovitost ni bilo. Učinka na raso ni bilo mogoče analizirati, saj je bila večina študijske populacije belcev (90 %). Mediani dnevni odmerek opioida se ni značilno razlikoval od izhodišča niti v skupini, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, niti v skupini, ki je dobivala placebo.

Klinično pomembnih sprememb od izhodišča v seštevku po lestvici za bolečino ni bilo ne za bolnike, zdravljene z metilnaltreksonijevim bromidom, ne za bolnike, ki so dobivali placebo.

Uporabe metilnaltreksonijevega bromida za zdravljenje konstipacije, povzročene z opioidi, ki bi trajala dlje od 48 tednov, v kliničnih preskušanjih niso ocenili.

*Konstipacija, povzročena z opioidi, pri odraslih bolnikih z napredovalo boleznijo*

Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida v zdravljenju konstipacije, povzročene z opioidom, pri bolnikih, ki prejemajo paliativno zdravljenje, so dokazali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. V teh študijah je bila mediana starost 68 let (razpon 21--100); 51 % je bilo žensk. V obeh študijah so imeli bolniki napredovalo terminalno bolezen in krajšo pričakovano življenjsko dobo, večina jih je imela primarno diagnozo neozdravljivega raka; med drugimi primarnimi diagnozami so bili še končni stadij KOPB/emfizema, kardiovaskularne bolezni/popuščenja srca, Alzheimerjeve bolezni/demence, HIV/AIDS in drugih napredovalih bolezni. Bolniki so pred presejanjem imeli z opioidom povzročeno konstipacijo, opredeljeno bodisi kot <3 iztrebljanja v predhodnem tednu bodisi nobenega iztrebljanja >2 dni.

V študiji 301 so primerjali metilnaltreksonijev bromid, dan kot enkratno, dvojno slep subkutan odmerek 0,15 mg/kg, ali 0,3 mg/kg s placebom. Dvojno slepemu odmerku je sledilo 4-tedensko obdobje odprtega odmerjanja, med katerim se je metilnaltreksonijev bromid lahko uporabljal po potrebi, a največ 1 odmerek na 24 ur. Med obema obdobjema študije so se bolniki držali svojega običajnega predpisanega programa odvajanja. Vključenih in zdravljenih v dvojno slepem obdobju je bilo skupaj 154 bolnikov (metilnaltreksonijev bromid 0,15 mg/kg, n = 47, metilnaltreksonijev bromid 0,3 mg/kg, n = 55, placebo, n = 52). Primarna končna točka je bila delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po dvojno slepem odmerku preiskovanega zdravila. Bolniki, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, so signifikantno pogosteje iztrebljali v 4 urah po dvojno slepem odmerku (62 % pri 0,15 mg/kg in 58 % pri 0,3 mg/kg) kot bolniki, ki so prejeli placebo (14 %);  $p < 0,0001$  za vsakega od odmerkov proti placebo.

V študiji 302 so primerjali dvojno slepe odmerke metilnaltreksonijevega bromida, ki so ga dajali subkutano 2 tedna vsak drugi dan, s placebom. V prvem tednu (1., 3., 5. in 7. dne) so bolniki prejeli bodisi po 0,15 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida bodisi placebo. V drugem tednu se je lahko bolniku dodeljeni odmerek zvečal na 0,30 mg/kg, če je bolnik imel do 8. dneva največ 2 odvajanja brez rešilnega odvajala. Bolniku dodeljeni odmerek se je lahko kadarkoli zmanjšal na podlagi slabega prenašanja zdravila. Analizirali so podatke 133 bolnikov (62 z metilnaltreksonijevim bromidom, 71 s placebom). Primarni končni točki sta bili dve: delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po prvem odmerku preiskovanega zdravila in delež bolnikov z iztrebljanjem brez rešilnega odvajala v 4 urah po vsaj 2 od prvih 4 odmerkov zdravila. Bolniki, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, so pogosteje odvajali v 4 urah po prvem odmerku (48 %) kot bolniki, ki so prejeli placebo (16 %);  $p < 0,0001$ . Bolniki, zdravljeni z metilnaltreksonijevim bromidom, so tudi signifikantno pogosteje iztrebljali v 4 urah po vsaj 2 od prvih 4 odmerkov (52 %) kot bolniki, ki so prejeli placebo (9 %);  $p < 0,0001$ . Pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču mehko blato, se konzistenca blata ni pomembno izboljšala.

V nobeni od teh dveh študij ni bilo znakov, ki bi kazali na razlikovalne učinke starosti ali spola na varnost ali učinkovitost. Vpliva rase ni bilo mogoče analizirati, ker so v populaciji študije prevladovali pripadniki bele rase (88 %).

Trajnost odziva so dokazali v študiji 302, v kateri je bila pogostnost odvajalnega odziva v 2-tedenskem dvojno slepem obdobju nespremenjena od 1. do 7. odmerka.

Učinkovitost in varnost metilnaltreksonijevega bromida so dokazali tudi pri odprtem zdravljenju od 2. dne do konca 4. tedna v študiji 301 in v dveh odprtih podaljšanih raziskavah (301EXT in 302EXT), v katerih so dajali metilnaltreksonijev bromid po potrebi do 4 mesece dolgo (samo 8 bolnikov). Vsega skupaj 136, 21 in 82 bolnikov je v študijah 301, 301EXT oziroma 302EXT prejelo vsaj po en odprt odmerek. Zdravilo Relistor so dajali na 3,2 dneva (mediani interval odmerjanja, z razponom 1-39 dni).

Odzivnost na odvajalo je pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, vztrajala ves čas podaljšanih študij.

V teh študijah pri bolnikih, zdravljenih z metilnaltreksonijevim bromidom, ni bilo signifikantne povezave med izhodiščnim odmerkom opioida in laksacijskim odzivom. Poleg tega mediani dnevni odmerek opioida ni pomembno odstopal od izhodišča niti pri bolnikih, zdravljenih z

metilnaltreksonijevim bromidom, niti pri tistih, ki so prejeli placebo. Niti pri bolnikih, ki so prejeli metilnaltreksonijev bromid, niti pri tistih, ki so jemali placebo, ni bilo klinično pomembnih sprememb v lestvicah za ocenjevanje intenzivnosti bolečine.

### Vpliv na repolarizacijo srca

V dvojno slepi randomizirani študiji EKG s paralelnima skupinama, v kateri so proučevali enkratne subkutane odmerke metilnaltreksonijevega bromida (0,15, 0,30 in 0,50 mg/kg) na 207 zdravih prostovoljcih, niso odkrili nobenega znaka podaljšanja intervala QT/QTc in nobenega dokaza, da bi metilnaltrekson vplival na sekundarne parametre EKG ali morfologijo elektrokardiografskega signala, in to v primerjavi s placebom in pozitivno kontrolo (peroralnim moksifloksacinom v odmerku 400 mg).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Metilnaltreksonijev bromid se absorbira hitro, maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) se doseže približno pol ure po subkutanem odmerku zdravila.  $C_{max}$  in površina pod krivuljo koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa (AUC) se z zvečanjem odmerka zvečata sorazmerno odmerku od 0,15 mg/kg do 0,5 mg/kg. Absolutna biološka uporabnost subkutanega odmerka 0,30 mg/kg v primerjavi z intravenskim odmerkom 0,30 mg/kg je 82 %.

### Porazdelitev

Metilnaltreksonijev bromid se zmerno porazdeljuje po tkivih. Volumen porazdelitve v stanju ravnovesja ( $V_{ss}$ ) je približno 1,1 l/kg. Kot so ugotovili z ravnovesno dializo, se metilnaltrekson minimalno veže na beljakovine človeške plazme (11,0 % do 15,3 %).

### Biotransformacija

Sodeč po količini presnovkov metilnaltreksonijevega bromida, prestreženih iz blata in urina, se metilnaltreksonijev bromid pri ljudeh presnavlja v zmernem obsegu. Zdi se, da je poglavita presnovna pot pretvorba v izomere metil-6-naltreksola in metilnaltreksonijev sulfat. Vsaka od izomer metil-6-naltreksola ima nekoliko manjšo antagonistično aktivnost od izhodne spojine in majhno izpostavljenost v plazmi, ki je približno 8 % snovi, povezanih z zdravilom. Metilnaltreksonijev sulfat je neaktiven presnovek in je prisoten v plazmi na ravni približno 25 % snovi, povezanih z zdravilom. N-demetilacija metilnaltreksonijevega bromida v naltreksonij ni pomembna, saj predstavlja samo 0,06 % danega odmerka.

### Izločanje

Metilnaltreksonijev bromid se odstranjuje iz telesa predvsem kot nespremenjena zdravilna učinkovina. Približno pol odmerka se izloči z urinom in nekaj manj z blatom. Končni razpolovni čas odstranjevanja ( $t_{1/2}$ ) je približno 8 ur.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvare jeter*

Vpliv blage in zmerne okvare jeter na sistemsko izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu so proučevali na po 8 bolnikih razreda A oziroma B po Child-Pughovi lestvici v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Rezultati niso pokazali pomembnega učinka okvare jeter na AUC ali  $C_{max}$  metilnaltreksonijevega bromida. Učinka težke okvare jeter na farmakokinetiko metilnaltreksonijevega bromida niso proučevali.

#### *Ledvične okvare*

V študiji prostovoljcev z različnimi stopnjami ledvičnih okvar, ki so prejeli enkratni odmerek 0,30 mg/kg metilnaltreksonijevega bromida, je ledvična okvara izrazito vplivala na izločanje metilnaltreksonijevega bromida skozi ledvici. Ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida je bil toliko manjši, kolikor večja je bila stopnja ledvične okvare. Težka ledvična okvara je zmanjšala ledvični očistek metilnaltreksonijevega bromida za 8- do 9-krat; vendar se je pri tem celotna izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu (AUC) samo podvojila.  $C_{max}$  se ni signifikantno spremenila. Pri bolnikih z okvaro ledvic v končnem stadiju, pri katerih bi bila potrebna dializa, niso opravili nikakršnih študij.

#### *Pediatrična populacija*

Pri otrocih študij niso opravili (glejte poglavje 4.2).

#### *Starostniki*

V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetične profile enkratnih in večkratnih 24-miligramskih intravenskih odmerkov metilnaltreksonijevega bromida pri zdravih mladih (starost 18 do 45 let,  $n = 10$ ) in starejših (starost 65 let in več,  $n = 10$ ) preiskovancih, so ugotovili, da je vpliv starosti na izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu manj pomemben. Povprečni  $C_{max}$  in AUC v stanju ravnovesja pri starejših preiskovancih sta bili 545 ng/ml in 412 ng·h/ml, kar je približno za 8,1 % oziroma 20 % več kot pri mladih preiskovancih. Zato na podlagi starosti ne priporočajo nikakršnega prilagajanja odmerjanja.

#### *Spol*

Pomembnih razlik zaradi spola niso opazili.

#### *Telesna masa*

Celovita analiza farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih pri zdravih preiskovancih, je pokazala, da se izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu, popravljena za odmerek, z naraščanjem telesne mase zvečuje. Povprečna izpostavljenost metilnaltreksonijevemu bromidu pri odmerku 0,15 mg/kg pri telesni masi med 38 do 114 kg je bila 179 (razpon = 139-240) ng·h/ml. To izpostavljenost lahko za odmerek 0,15 mg/kg dosežemo s prilagoditvijo odmerka na podlagi razponov telesne mase, tako da pri telesni masi od 38 do manj kot 62 kg uporabimo odmerek 8 mg, pri telesni masi od 62 do 114 kg pa odmerek 12 mg, s čimer dobimo povprečno izpostavljenost 187 (razpon = 148-220) ng·h/ml. Poleg tega je analiza pokazala, da 8-miligramski odmerek pri telesni masi med 38 in manj kot 62 kg in 12-miligramski odmerek pri telesni masi med 62 in 114 kg, na podlagi porazdelitve telesne mase bolnikov, ki so sodelovali v študijah 301 in 302, ustreza povprečnemu odmerku 0,16 (razpon = 0,21-0,13) mg/kg oziroma 0,16 (razpon = 0,19-0,11) mg/kg.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V nekaterih predkliničnih raziskavah na psih so ugotavljali učinke na srce (podaljšanje akcijskih potencialov v Purkynjevih vlaknih ali podaljšanje intervala QTc). Mehanizem tega učinka ni znan; zdi pa se, da kalijevi kanalčki (hERG) v človeškem srcu niso vpleteni.

Subkutane injekcije zdravila Relistor v odmerku 150 mg/kg/dan so pri podganah zmanjšale plodnost. Odmerki do 25 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 18-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg), ni vplivala na plodnost ali splošno reproduktivno storilnost.

Pri podganah in zajcih ni bilo znakov teratogenosti. Subkutane injekcije zdravila Relistor podganam v odmerkih 150/100 mg/kg/dan so povzročile zmanjšanje telesne teže mladičev; odmerki do 25 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 18-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh po subkutanem odmerku 0,3 mg/kg) niso vplivali na popadke, kotitev ali preživetje in rast mladičev.

Metilnaltreksonijev bromid se izloča z mlekom doječih podgan.

Študije so bile opravljene na mladičih podgan in psov. Po intravenskem injiciranju metilnaltreksonijevega bromida so ugotovili, da so bili mladiči podgan v primerjavi z odraslimi podganami občutljivejši na toksičnost, povezano z metilnaltreksonom. Pri mladičih podgan, ki so 13 tednov intravensko prejeli metilnaltreksonijev bromid, so se neželeni klinični znaki (pojavi konvulzij in oteženo dihanje) pojavili pri nižjih odmerkih ( $\geq 3$  mg/kg/dan) in izpostavljenostih (izpostavljenost [AUC], 5,4-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) od tistih, ki so sprožili podobno toksične učinke pri odraslih podganah (20 mg/kg/dan). Pri mladičih podgan, ki so prejeli odmerke po 1 mg/kg/dan, oziroma pri odraslih podganah pri odmerkih po 5 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 1,6-krat oziroma 7,8-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) se neželeni učinki niso pojavili.

Po 13-tedenskem intravenskem injiciranju metilnaltreksonijevega bromida so podobno z metilnaltreksonom povezano toksičnost opazili tako pri mladičih kot pri odraslih psih. Pri odraslih psih in mladičih, ko so prejeli metilnaltreksonijev bromid v odmerkih 20 mg/kg/dan, so opazili klinične znake, značilne za toksičnost za osrednji živčni sistem, in podaljšanje intervala QTc. Tako pri mladičih kot pri odraslih psih, ki so prejeli odmerke po 5 mg/kg/dan (izpostavljenost [AUC], 44-krat večja od izpostavljenosti pri odraslih ljudeh po subkutanem odmerku 0,15 mg/kg) se neželeni učinki niso pojavili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
natrijev kalcijev edetat  
glicin klorid  
voda za injekcije  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje.

Napolnjena injekcijska brizga iz prozornega stekla tipa I z iglo in nerjavečega stekla, plastičnim batom in togim pokrovčkom igle iz polipropilena.

Pakiranja po 4, 7, 8 in 10 napoljenih injekcijskih brizg.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/08/463/008

EU/1/08/463/009

EU/1/08/463/010

EU/1/08/463/011

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. julij 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 27. maj 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,  
ul. Kosztowska 21,  
41-409 Mysłowice,  
Poljska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**BESEDILO NA ZUNANJI ŠKATLI (1 VIALA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,6-mililitrska viala vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.  
1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

1 viala po 0,6 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**BESEDILO NA ZUNANJI ŠKATLI (2 VIALI)**

**1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,6-mililitrska viala vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.  
1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injicije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

2 viali po 0,6 ml z 2 sterilnima 1-mililitrskima injekcijskima brizgama z vskočno injekcijsko iglo in 4 alkoholnimi zloženci

2 viali po 0,6 ml z 2 sterilnima 1-mililitrskima injekcijskima brizgama z injekcijsko iglo z varovalom in 4 alkoholnimi zloženci

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/002 vskočna injekcijska igla

EU/1/08/463/012 injekcijska igla z varovalom

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**BESEDILO NA ZUNANJI ŠKATLI (7 VIAL)**

**1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 0,6-mililitrska viala vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.  
1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

7 vial po 0,6 ml s 7 sterilnimi 1-mililitrskimi injekcijskimi brizgami z vskočno injekcijsko iglo in  
14 alkoholnimi zloženci

7 vial po 0,6 ml s 7 sterilnimi 1-mililitrskimi injekcijskimi brizgami z injekcijsko iglo z varovalom in  
14 alkoholnimi zloženci

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/003 vskočna injekcijska igla

EU/1/08/463/013 injekcijska igla z varovalom

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RELISTOR 12 mg/0,6 ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Relistor 8 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,4 ml vsebuje 8 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RELISTOR 8 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Relistor 8 mg raztopina za injiciranje v napoljeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,4 ml vsebuje 8 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

7 napoljenih injekcijskih brizg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/005

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

RELISTOR 8 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Relistor 8 mg raztopina za injiciranje v napoljeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napoljena injekcijska brizga z 0,4 ml vsebuje 8 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

8 napoljenih injekcijskih brizg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

RELISTOR 8 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Relistor 8 mg raztopina za injiciranje v napoljeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napoljena injekcijska brizga z 0,4 ml vsebuje 8 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

10 napoljenih injekcijskih brizg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

RELISTOR 8 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,6 ml vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

4 napolnjene injekcijske brizge

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

RELISTOR 12 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,6 ml vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

7 napolnjenih injekcijskih brizg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RELISTOR 12 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,6 ml vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

8 napolnjenih injekcijskih brizg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

RELISTOR 12 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****BESEDILO NA ŠKATLI (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)****1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,6 ml vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

10 napolnjenih injekcijskih brizg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/463/011

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

RELISTOR 12 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA NALEPKI PREKRIVNE FOLIJE LEŽIŠČA (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

subkutana uporaba (s.c.)

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

0,6 ml raztopine (12 mg metilnaltreksonijevega bromida)

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI BRIZGE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Relistor 8 mg injekcija  
metilnaltreksonijev bromid  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA NALEPKI PREKRIVNE FOLIJE LEŽIŠČA (NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Relistor 8 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
metilnaltreksonijev bromid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

subkutana uporaba (s.c.)

hranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

0,4 ml raztopine (8 mg metilnaltreksonijevega bromida)

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI BRIZGE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Relistor 12 mg injekcija  
metilnaltreksonijev bromid  
s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**BESEDILO NA NALEPKI NA VMESNI ŠKATLI (VIALA)**

**1. IME ZDRAVILA**

Relistor 12 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje  
metilnaltreksonijev bromid

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bausch Health Ireland Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**BESEDILO NA NALEPKI VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Relistor 12 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje  
metilnaltreksonijev bromid  
subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

0,6 ml raztopine (12 mg metilnaltreksonijevega bromida)

**6. DRUGI PODATKI**

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Relistor 12 mg/0,6 ml raztopina za injiciranje metilnaltreksonijev bromid

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Relistor in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Relistor
3. Kako uporabljati zdravilo Relistor
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Relistor
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Relistor in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Relistor vsebuje učinkovino, imenovano metilnaltreksonijev bromid, ki deluje tako, da zavira neželene učinke opioidnih zdravil na črevesju.

Uporablja se za zdravljenje zaprtja, ki ga povzročajo zdravila za lajšanje zmernih do hudih bolečin, imenovana opioidi (na primer morfin ali kodein). Uporablja se pri bolnikih, če druga zdravila proti zaprtju, imenovana laksativi, niso bila dovolj učinkovita. Opioide vam predpisuje vaš zdravnik. Zdravnik vam bo povedal, ali naj z običajnim laksativnim zdravljenjem prenehate ali nadaljujete, ko začnete uporabljati to zdravilo.

To zdravilo je namenjeno za uporabo pri odraslih (starih 18 let in več).

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Relistor**

##### **Ne uporabljajte zdravila Relistor**

- če ste alergični na metilnaltreksonijev bromid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če vi sami veste ali če vaš zdravnik ve, da imate ali ste imeli zaporo črevesa, ali če je vaše črevo v takšnem stanju, da je potreben takojšen kirurški poseg (diagnozo takega stanja pa mora postaviti vaš zdravnik).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Relistor se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Če se pri vas pojavijo hude trebušne težave, ki se nadaljujejo ali se slabšajo, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj bi lahko ti znaki kazali na predrtje stene črevesja (perforacijo črevesja). Glejte poglavje 4.
- Če imate Crohnovo bolezen ali razjedo v prebavilih.
- Če vam je slabo, bruha, imate mrzlico, se znojite, vas boli trebuh in/ali občutite hiter srčni utrip kmalu po tem, ko ste vzeli zdravilo Relistor, se posvetujte z zdravnikom.

- Če imate težko bolezen jeter ali ledvic.
- Če se pri vas razvije težka ali trdovratna driska (pogosto odvajanje vodenega blata), prenehajte jemati zdravilo Relistor in se takoj obrnite na svojega zdravnika.
- Pomembno je, da ste blizu stranišča in da je na voljo pomoč, če je to potrebno, ker lahko pride do iztrebljanja že v 30 minutah po vbrizganju zdravila.
- Pogovorite se s svojim zdravnikom, če se vam na novo pojavijo bolečine v trebuhu, ki ne prenehajo, navzea (slabost) ali bruhanje, ali če se slednji poslabšajo.
- Pogovorite se s svojim zdravnikom tudi, če imate kolostomijo, cevko v trebuhu (peritonealni kateter) ali če trpite za divertikularno boleznijo ali impaktacijo blata, saj je treba to zdravilo v teh primerih uporabljati previdno.
- Če prejemate podporno nego zaradi napredovale bolezni, se lahko to zdravilo uporablja le v omejenem časovnem obdobju, ki običajno ni daljše od 4 mesecev.
- Tega zdravila se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s konstipacijo, ki ni povezana z uporabo opioidov. Pogovorite se s svojim zdravnikom, če ste bili zaprti, še preden ste morali začeti jemati opioide (zaradi bolečine).

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, ki so mlajši od 18 let, saj možna tveganja in koristi niso znani.

### **Druga zdravila in zdravilo Relistor**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Mogoče vam bo zdravnik dovolil jemati še druga zdravila, tudi taka, ki se uporabljajo za zaprtje.

### **Nosečnost in dojenje**

Učinki metilnaltreksonijevega bromida pri nosečnicah niso znani. Vaš zdravnik se bo odločil, ali lahko med nosečnostjo uporabljate zdravilo Relistor.

Ženske, ki uporabljajo to zdravilo, ne smejo dojeti, saj ni znano, ali se metilnaltreksonijev bromid izloča v materino mleko.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pogost neželeni učinek tega zdravila je vrtoglavost. To lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Relistor**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Relistor**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za bolnike z dolgotrajno bolečino (razen za bolnike, ki prejemajo podporno nego zaradi napredovale bolezni) je 12 mg metilnaltreksonijevega bromida (0,6 ml raztopine), danega v obliki podkožne injekcije po potrebi, vendar vsaj 4-krat na teden in največ enkrat na dan (7-krat na teden).

Priporočeni odmerek za bolnike, ki prejemajo podporno nego za napredovalo bolezen, je 8 mg metilnaltreksonijevega bromida (0,4 ml raztopine) za bolnike, ki tehtajo 38–61 kg, ali 12 mg (0,6 ml raztopine) za bolnike, ki tehtajo 62–114 kg. Odmerek se daje vsakih 48 ur (na 2 dni) v obliki podkožne injekcije.

Odmerek vam bo določil zdravnik.

To zdravilo se daje kot podkožna injekcija (s subkutano injekcijo) v (1) stegno ali (2) trebuh ali (3) nadlaket (če si zdravila ne injicirate sami). (Glejte NAVODILA ZA PRIPRAVO IN DAJANJE INJEKCIJE ZDRAVILA RELISTOR na koncu tega navodila za uporabo zdravila).

Mogoče boste šli na blato v nekaj minutah do nekaj urah po injekciji; zato je priporočljivo, da imate stranišče ali nočno posodo v bližini.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Relistor, kot bi smeli**

Če ste uporabili več tega zdravila, kot bi smeli (bodisi z enkratnim vbrizganjem prevelikega odmerka bodisi tako, da ste si dali več kot eno injekcijo v 24 urah), ste lahko med vstajanjem omotični, zato se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlo zdravila, tudi če je prazna.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Relistor**

Če ste pozabili uporabiti odmerek, se čimprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Relistor**

Če želite prenehati uporabljati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Relistor, so poročali o predrtju stene črevesja (gastrointestinalna perforacija). Ni znano, kako pogosto se je to zgodilo, saj podatki niso na voljo. Če imate hude bolečine v trebuhu, ki ne minejo, prenehajte uporabljati to zdravilo in nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Naslednji neželeni učinki so zelo pogosti in se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov. Če se pri vas pojavi kateri od teh neželenih učinkov, in je resen ali ne mine, se posvetujte s svojim zdravnikom:

- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu),
- navzea (siljenje na bruhanje),
- driska (pogosto odvajanje vodenega blata),
- vetrovi (flatulenca).

Drugi pogosti neželeni učinki, ki lahko prizadenejo največ 1 od 10 bolnikov, so:

- vrtoglavica (omotičnost),
- simptomi, podobni odtegnitvenim pri opioidih (kar koli od naslednjega: občutek mrazenja, tresenje, nahod, znojenje, kurja polt, vročinski oblivi, hitro utripanje srca),
- reakcija na mestu injiciranja (npr. zbadanje, pekoč občutek, bolečina, rdečica, oteklina),
- bruhanje.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Relistor**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

To zdravilo uporabljajte le, če je raztopina bistra, brezbarvna do svetlo rumena in ne vsebuje kosmičev ali delcev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Relistor**

- Učinkovina je metilnaltreksonijev bromid. Ena 0,6-mililitrska viala vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida. 1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

### **Izgled zdravila Relistor in vsebina pakiranja**

Zdravilo Relistor je raztopina za injiciranje. To je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina in ne vsebuje kosmičev ali delcev.

Ena viala vsebuje 0,6 ml raztopine.

Na voljo so naslednja pakiranja:

- Ena viala.
- Škatla, ki vsebuje 2 viali, 2 injekcijski brizgi z vskočno injekcijsko iglo in 4 alkoholne zložence (t.j. 2 notranji škatli).
- Škatla, ki vsebuje 7 vial, 7 injekcijskih brizg z vskočno injekcijsko iglo in 14 alkoholnih zložencev (t.j. 7 notranjih škatel).
- Škatla, ki vsebuje 2 viali, 2 injekcijski brizgi z injekcijsko iglo z varovalom in 4 alkoholne zložence (t.j. 2 notranji škatli).
- Škatla, ki vsebuje 7 vial, 7 injekcijskih brizg z injekcijsko iglo z varovalom in 14 alkoholnih zložencev (t.j. 7 notranjih škatel).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**Proizvajalec**

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,  
ul. Kosztowska 21,  
41-409 Mysłowice,  
Poljska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>

## KONTROLNA KARTICA ZA BOLNIKA

To poglavje vsebuje pomembna vprašanja, na katera boste morali odgovoriti, preden vzamete zdravilo Relistor ali med zdravljenjem z zdravilom Relistor.

Če na katero koli vprašanje (na tej kartici) v času svojega zdravljenja ne morete odgovoriti z DA, se posvetujte s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

1. Se zdravite z opiodi (na primer z morfijem ali kodeinom)?
2. Je od vašega zadnjega iztrebljanja minilo 48 ur ali več?
3. Ste seznanjeni s tehniko samoinjiciranja oziroma ste se o tem pogovorili s svojim zdravnikom (ali medicinsko sestro ali farmacevtom)?
4. Ste dovolj pokretni, da lahko sami pridete do stranišča, oziroma imate negovalca, ki vam lahko pri tem pomaga?
5. Imate telefonsko številko medicinske sestre vašega zdravnika ali zdravstvenega doma?

## NAVODILA ZA PRIPRAVO IN DAJANJE INJEKCIJE ZDRAVILA RELISTOR

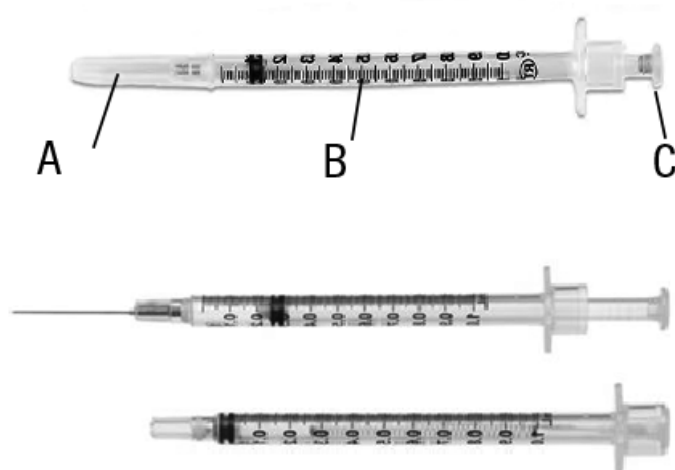
### Uvod

Na voljo so naslednje vrste pakiranja:

- Pakiranje brez brizge – pakiranje ni opremljeno z injekcijsko brizgo in alkoholnimi zloženci, zato jih je treba priskrbeti posebej
- Pakiranje, ki vsebuje brizgo z vskočno injekcijsko iglo in alkoholne zložence
- Pakiranje, ki vsebuje brizgo z injekcijsko iglo z varovalom in alkoholne zložence

Brizge z vskočno injekcijsko iglo ali injekcijske igle z varovalom so opremljene z varnostnim mehanizmom in so zasnovane tako, da vas ščitijo pred poškodbami z iglo po injiciranju.

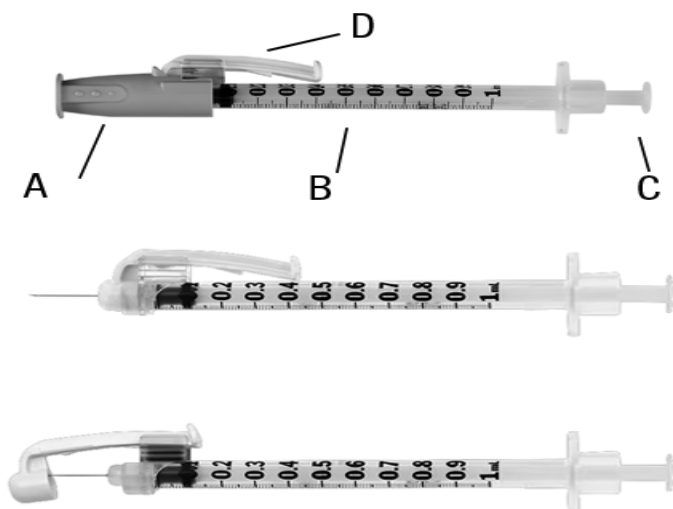
1. Brizga z vskočno injekcijsko iglo



A – pokrovček igle, B – valj brizge, C – bat

Pri brizgi z vskočno injekcijsko iglo se varnostni mehanizem aktivira samodejno, ko potisnete bat do konca navzdol, dokler ni brizga prazna. Igla se bo samodejno izvlekla iz kože in se pokrila s pokrovčkom. Zvok klika bo potrdil, da je bilo injiciranje opravljeno pravilno.

2. Brizga z injekcijsko iglo z varovalom



A – pokrovček igle, B – valj brizge, C – bat, D – varnostna ročica

Pri brizgi z injekcijsko iglo z varovalom je po izvleku igle iz kože potrebno ročno aktivirati varnostni mehanizem tako, da varnostno ročico potisnemo popolnoma naprej. Varnostna ročica je zaklenjena in popolnoma iztegnjena, ko zaslišite klik.

### Navodila

V teh navodilih boste našli razlago, kako si vbrizgavajte zdravilo Relistor. Navodila natančno preberite in se korak za korakom ravnajte po njih. Vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vas bo naučil metode samoinjiciranja. Ne poskušajte si dati injekcije, dokler niste prepričani, da veste, kako se to naredi. Te raztopine za injiciranje ne smete zmešati v isti brizgi z nobenim drugim zdravilom.

Vedno preverite vialo, da se prepričate, da imate pravo zdravilo, ter preverite datum, da se prepričate, da ni potekel rok uporabnosti.

Če prejmete samo vialo, bo zdravnik moral poskrbeti, da imate na voljo ustrezno injekcijsko brizgo, vključno z iglo in alkoholnimi zloženci. V tem primeru – ob hkratnem upoštevanju načel naslednjih navodil – vam bo zdravnik dal dodatna podrobna navodila.

Naslednji Koraki so torej predvsem namenjeni uporabi pakiranja, ki vsebujejo vialo in brizgo z vskočno injekcijsko iglo ali injekcijsko iglo z varovalom.

### Korak 1: Priprava na injiciranje

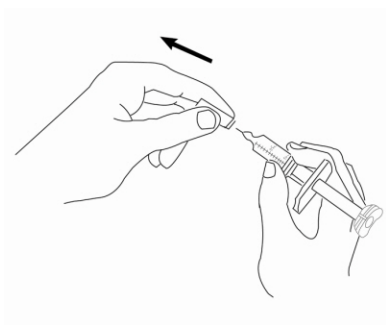
1. Pripravite si ravno, čisto in dobro osvetljeno delovno površino, kamor boste zložili vsebino škatle zdravila Relistor. Poskrbite, da boste imeli na voljo dovolj časa za injiciranje zdravila.
2. Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.
3. Pripravite si vse, kar boste potrebovali za injiciranje. To so viala zdravila Relistor, 1-mililitrska injekcijska brizga, 2 alkoholna zloženca in kosem vate ali gaza.
4. Prepričajte se, da je raztopina v viali bistra in brezbarvna do svetlo rumena in brez kosmičev ali vidnih delcev. Če ni taka, je ne smete uporabiti. Obrnite se za pomoč na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

## Korak 2: Priprava injekcijske brizge

1. Odstranite plastično zaščitno zaporko z vialo.



2. Obrisite gumijasti zamašek vialo z alkoholnim zložencem in položite vialo na ravno delovno površino. Pazite, da se gumijastega zamaška ne dotaknete več.
3. Vzemite v roko brizgo. Držite valj brizge z eno roko in potegnite pokrovček igle naravnost proč. Odložite pokrovček igle nazaj na delovno površino. NE dotikajte se igle in pazite, da se z iglo ne boste česa dotaknili.



Če uporabljate brizgo z iglo z varovalom: Morda boste morali zavrteti varnostno ročico, da boste lahko videli merilno skalo.

4. V brizgi boste potrebovali zrak v količini, ki je enaka odmerku. V ta namen previdno izvlecite bat brizge do oznake 0,4 ml za odmerek 8 mg ali 0,6 ml za odmerek 12 mg, oziroma do druge oznake, odvisno od odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
5. Zabodite iglo naravnost navzdol v sredino zamaška vialo. Ne zabodite je pod kotom, ker bi se v tem primeru igla lahko zvila ali zlomila. Vialo med tem z drugo roko držite na delovni površini tako, da ne more zdrsniti. Pri prehodu igle skozi zamašek boste čutili rahel upor. Bodite pozorni na konico igle v viali.



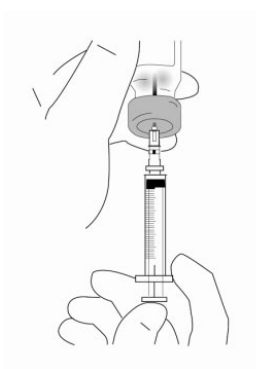
6. Da boste odstranili zrak iz injekcijske brizge, previdno potisnite bat navzdol, da boste v vialo vbrizgnili zrak.



Če uporabljate brizgo z vskočno injekcijsko iglo:

**NE POTISNITE BATA DO KONCA NAVZDOL.** Pazite, da boste takrat, ko boste začutili upor, prenehali potiskati bat. Če boste potisnili bat do konca navzdol, boste zaslišali klik. To bo pomenilo, da se je aktiviral varnostni mehanizem in igla se bo potegnila v brizgo. Če se to zgodi, zdravilo zavržite in začnite znova z drugo vialo in brizgo.

7. Ko bo igla še v viali, zasukajte vialo na glavo. Držite brizgo v višini oči, da boste lahko videli oznake za odmerjanje, in se prepričajte, da je konica igle povsem potopljena v tekočini. Počasi izvlecite bat na brizgi do oznake 0,4 ml za 8-mg odmerek, ali do oznake 0,6 ml za 12-mg odmerek, oziroma do druge oznake, odvisno od odmerka, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Ko bo brizga pravilno napolnjena, boste v viali mogoče videli nekaj tekočine ali mehurčkov. To je normalno.

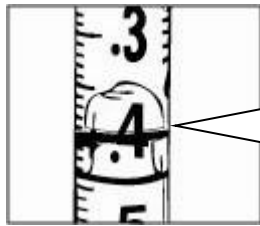


8. Ko je igla še zabodena v na glavo zasukani viali, se prepričajte, ali je v brizgi kaj zračnih mehurčkov. Rahlo potrkajte po brizgi, da se bodo morebitni zračni mehurčki dvignili do vrha brizge; pazite, da boste še vedno držali vialo in brizgo. Počasi potisnite bat navzgor, dokler ne boste odstranili vseh zračnih mehurčkov. Če pri tem potisnete raztopino nazaj v vialo, počasi povlecite bat nazaj, da potegnete pravilno količino raztopine nazaj v brizgo. Zaradi varnostne zasnove brizge majhnih zračnih mehurčkov morda ne boste mogli povsem odstraniti. Zaradi tega se ne vznemirjajte, saj to ne vpliva na natančnost odmerka in ne predstavlja tveganja za vaše zdravje.



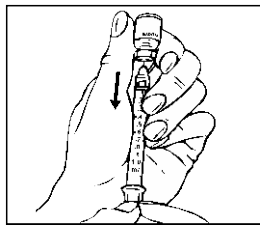
Rahlo potrkajte po obrnjeni brizgi in zračne mehurčke iztisnite z batom

9. Vedno se prepričajte, da ste v brizgo izvlekli pravilen odmerek zdravila. Če ste glede tega negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.



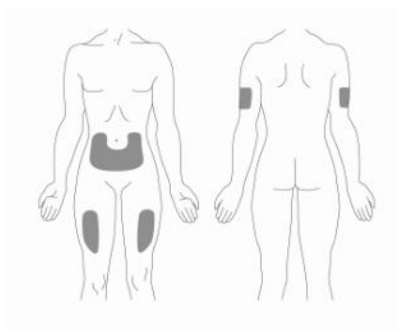
Zagotovite, da je v brizgi pravilna raven odmerka (npr. 0,4 ml, če vam je bil predpisan odmerek 8 mg)

10. Potegnite iglo z brizgo iz vial. Ne dotikajte se igle in pazite, da se ne bo igla česa dotaknila. Ko izvlečete zdravilo v brizgo, ga morate porabiti v roku 24 ur, saj svetloba vpliva na zdravilo Relistor, ki morda ne bo pravilno učinkovalo, če ga boste v brizgi pustili dlje kot 24 ur.

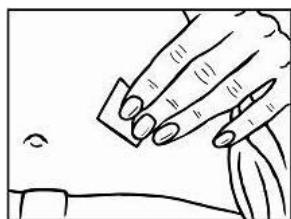


### Korak 3: Izbira in priprava mesta injiciranja

1. Za injiciranje zdravila Relistor so priporočljiva tri mesta: (1) stegno, (2) trebuh in (3) nadlaket (samo če zdravilo injicira nekdo drug).

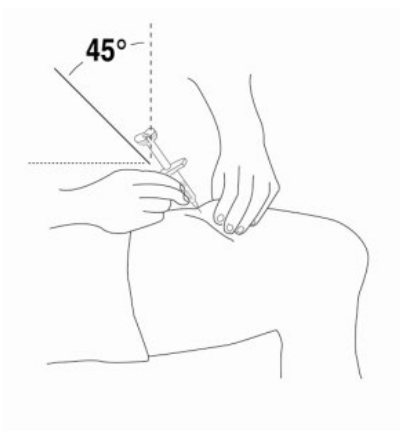


2. Priporočljivo je, da za vsako novo injekcijo izberete drugo mesto injiciranja. Izogibajte se ponovnim injekcijam na točno istem mestu, ki ste ga uporabili že prej. Ne injicirajte si v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Izogibajte se območij z brazgotinami ali strijami.
3. Pripravite predel kože, kamor boste injicirali zdravilo Relistor, tako da mesto injiciranja obrišete z alkoholnim zložencem. **NATO SE NE DOTIKAJTE VEČ TEGA PREDELA, DOKLER NE BOSTE DALI INJEKCIJE.** Pred injiciranjem naj se mesto injiciranja posuši na zraku.



#### Korak 4: Injiciranje zdravila Relistor

1. Držite napolnjeno brizgo z iglo navzgor in še enkrat preglejte, ali je v brizgi kaj zračnih mehurčkov. Če vidite mehurčke, rahlo potrkajte s prstom po brizgi, da se zračni mehurčki dvignejo na vrh brizge. Počasi pritisnite na bat, da iztisnete zračne mehurčke iz brizge.
2. Držite brizgo v eni roki, kot bi držali svinčnik. Z drugo roko na očiščenem predelu kože nežno naredite kožno gubo in jo čvrsto držite.
3. S hitrim in kratkim gibom celotno dolžino igle zabodite v kožo pod rahlim kotom (45 stopinj).



4. Potem ko ste iglo zabodli, kožno gubo spustite in bat brizge počasi potisnite navzdol, dokler ni brizga prazna.
5. Potegnite iglo iz kože:
  - Če uporabljate standardno brizgo in iglo: Ko je brizga prazna, iglo hitro potegnite iz kože in pazite, da jo potegnete ven pod istim kotom, kot ste jo zabodli.
  - Če uporabljate brizgo z vskočno injekcijsko iglo: Ko med injiciranjem zaslišite klik, to pomeni, da ste injicirali celotno vsebino brizge. Igla se bo po koncu injiciranja samodejno potegnila iz kože in pokrila s pokrovčkom.
  - Če uporabljate brizgo z iglo z varovalom: Ko je brizga prazna, iglo hitro potegnite iz kože in pazite, da jo potegnete ven pod istim kotom, pod katerim ste jo zabodli. Varnostni mehanizem aktivirate tako, da uporabite svoj palec ali kazalec in varnostno ročico potisnete popolnoma naprej. Varnostna ročica je zaklenjena in popolnoma iztegnjena, ko zaslišite klik in je konica igle pokrita.
6. Na mestu injiciranja se lahko pojavi par kapljic krvi. Na mesto injiciranja lahko pritisnete kosom vate ali zloženec iz gaze. Mesta injiciranja ne drgnite. Če je treba, ga lahko pokrijete z obližem.



## **Korak 5: Odstranjevanje**

Pokrite brizge ali brizge s pokrovčkom ne smete NIKOLI uporabiti še enkrat. Injekcijske igle po uporabi ne smete NIKOLI pokriti s pokrovčkom. Pokrito brizgo ali iglo in brizgo po navodilih svojega zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta zavrzite v zabojnik, ki je namenjen za odstranjevanje ostrih predmetov.

## Navodilo za uporabo

### **Relistor 8 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi** **Relistor 12 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi** metilnaltreksonijev bromid

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Relistor in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Relistor
3. Kako uporabljati zdravilo Relistor
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Relistor
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Relistor in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Relistor vsebuje učinkovino, imenovano metilnaltreksonijev bromid, ki deluje tako, da zavira neželene učinke opioidnih zdravil na črevesju.

Uporablja se za zdravljenje zaprtja, ki ga povzročajo zdravila za lajšanje zmernih do hudih bolečin, imenovana opioidi (na primer morfin ali kodein). Uporablja se pri bolnikih, če druga zdravila proti zaprtju, imenovana laksativi, niso bila dovolj učinkovita. Opioide vam predpisuje vaš zdravnik. Zdravnik vam bo povedal, ali naj z običajnim laksativnim zdravljenjem prenehate ali nadaljujete, ko začnete uporabljati to zdravilo.

To zdravilo je namenjeno za uporabo pri odraslih (starih 18 let in več).

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Relistor**

##### **Ne uporabljajte zdravila Relistor**

- če ste alergični na metilnaltreksonijev bromid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če vi sami veste ali če vaš zdravnik ve, da imate ali ste imeli zaporo črevesa, ali če je vaše črevo v takšnem stanju, da je potreben takojšen kirurški poseg (diagnozo takega stanja pa mora postaviti vaš zdravnik).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Relistor se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Če se pri vas pojavijo hude trebušne težave, ki se nadaljujejo ali se slabšajo, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj bi lahko ti znaki kazali na predrtje stene črevesja (perforacijo črevesja). Glejte poglavje 4.
- Če imate Crohnovo bolezen ali razjedo v prebavilih.
- Če vam je slabo, bruha, imate mrzlico, se znojite, vas boli trebuh in/ali občutite hiter srčni utrip kmalu po tem, ko ste vzeli zdravilo Relistor, se posvetujte z zdravnikom.

- Če imate težko bolezen jeter ali ledvic.
- Če se pri vas razvije težka ali trdovratna driska (pogosto odvajanje vodenega blata), prenehajte jemati zdravilo Relistor in se takoj obrnite na svojega zdravnika.
- Pomembno je, da ste blizu stranišča in da je na voljo pomoč, če je to potrebno, ker lahko pride do iztrebljanja že v 30 minutah po vbrizganju zdravila.
- Pogovorite se s svojim zdravnikom, če se vam na novo pojavijo bolečine v trebuhu, ki ne prenehajo, navzea (slabost) ali bruhanje, ali če se slednji poslabšajo.
- Pogovorite se s svojim zdravnikom tudi, če imate kolostomijo, cevko v trebuhu (peritonealni kateter) ali če trpite za divertikularno boleznijo ali impaktacijo blata, saj je treba to zdravilo v teh primerih uporabljati previdno.
- Če prejemate podporno nego zaradi napredovale bolezni, se lahko to zdravilo uporablja le v omejenem časovnem obdobju, ki običajno ni daljše od 4 mesecev.
- Tega zdravila se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s konstipacijo, ki ni povezana z uporabo opioidov. Pogovorite se s svojim zdravnikom, če ste bili zaprti, še preden ste morali začeti jemati opioide (zaradi bolečine).

### **Otroci in mladostniki**

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, ki so mlajši od 18 let, saj možna tveganja in koristi niso znani.

### **Druga zdravila in zdravilo Relistor**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Mogoče vam bo zdravnik dovolil jemati še druga zdravila, tudi taka, ki se uporabljajo za zaprtje.

### **Nosečnost in dojenje**

Učinki metilnaltreksonijevega bromida pri nosečnicah niso znani. Vaš zdravnik se bo odločil, ali lahko med nosečnostjo uporabljate zdravilo Relistor.

Ženske, ki uporabljajo to zdravilo, ne smejo dojeti, saj ni znano, ali se metilnaltreksonijev bromid izloča v materino mleko.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pogost neželeni učinek tega zdravila je vrtoglavost. To lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Relistor**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Relistor**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za bolnike z dolgotrajno bolečino (razen za bolnike, ki prejemajo podporno nego zaradi napredovale bolezni) je 12 mg metilnaltreksonijevega bromida (0,6 ml raztopine), danega v obliki podkožne injekcije po potrebi, vendar vsaj 4-krat na teden in največ enkrat na dan (7-krat na teden).

8-mg napolnjena injekcijska igla se za te bolnike uporablja samo, če je treba zaradi druge zdravstvene težave odmerek zmanjšati.

Priporočeni odmerek za bolnike, ki prejemajo podporno nego za napredovalo bolezen, je 8 mg metilnaltreksonijevega bromida (0,4 ml raztopine) za bolnike, ki tehtajo 38–61 kg, ali 12 mg (0,6 ml raztopine) za bolnike, ki tehtajo 62–114 kg. Odmerek se daje vsakih 48 ur (na 2 dni) v obliki podkožne injekcije.

Odmerek vam bo določil zdravnik.

Če tehtate manj kot 38 ali več kot 114 kg, uporabljajte vialo zdravila Relistor, saj natančno dajanje ustreznega odmerka z napolnjenimi injekcijskimi brizgami ni mogoče.

To zdravilo se daje kot podkožna injekcija (s subkutano injekcijo) v (1) stegno ali (2) trebuh ali (3) nadlaket (če si zdravila ne injicirate sami). (Glejte NAVODILA ZA PRIPRAVO IN DAJANJE INJEKCIJE ZDRAVILA RELISTOR na koncu tega navodila za uporabo zdravila).

Mogoče boste šli na blato v nekaj minutah do nekaj urah po injekciji; zato je priporočljivo, da imate stranišče ali nočno posodo v bližini.

#### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Relistor, kot bi smeli**

Če ste uporabili več tega zdravila, kot bi smeli (bodisi z enkratnim vbrizganjem prevelikega odmerka bodisi tako, da ste si dali več kot eno injekcijo v 24 urah), ste lahko med vstajanjem omotični, zato se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Vedno imejte pri sebi škatlo zdravila, tudi če je prazna.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Relistor**

Če ste pozabili uporabiti odmerek, se čimprej posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Relistor**

Če želite prenehati uporabljati to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Relistor, so poročali o predrtju stene črevesja (gastrointestinalna perforacija). Ni znano, kako pogosto se je to zgodilo, saj podatki niso na voljo. Če imate hude bolečine v trebuhu, ki ne minejo, prenehajte uporabljati to zdravilo in nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Naslednji neželeni učinki so zelo pogosti in se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov. Če se pri vas pojavi kateri od teh neželenih učinkov, in je resen ali ne mine, se posvetujte s svojim zdravnikom:

- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu),
- navzea (siljenje na bruhanje),
- driska (pogosto odvajanje vodenega blata),
- vetrovi (flatulenca).

Drugi pogosti neželeni učinki, ki lahko prizadenejo največ 1 od 10 bolnikov, so:

- vrtoglavica (omotičnost),

- simptomi, podobni odtegnitvenim pri opioidih (kar koli od naslednjega: občutek mrazenja, tresenje, nahod, znojenje, kurja polt, vročinski oblivi, hitro utripanje srca),
- reakcija na mestu injiciranja (npr. zbadanje, pekoč občutek, bolečina, rdečica, oteklina),
- bruhanje.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Relistor**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

To zdravilo uporabljajte le, če je raztopina bistra, brezbarvna do svetlo rumena in ne vsebuje kosmičev ali delcev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Relistor**

- Učinkovina je metilnaltreksonijev bromid. Ena 0,4-mililitrska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 8 mg metilnaltreksonijevega bromida. Ena 0,6-mililitrska napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12 mg metilnaltreksonijevega bromida. 1 mililiter raztopine vsebuje 20 mg metilnaltreksonijevega bromida.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, natrijev kalcijev edetat, glicin klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH).

### **Izgled zdravila Relistor in vsebina pakiranja**

Zdravilo Relistor je raztopina za injiciranje. To je bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina in ne vsebuje kosmičev ali delcev.

Na voljo so naslednja pakiranja:

Škatla, ki vsebuje 4, 7, 8 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostnim pokrovčkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Bausch Health Ireland Limited

3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Irska

**Proizvajalec**

Bausch Health Poland Sp. z o. o.,  
ul. Kosztowska 21,  
41-409 Mysłowice,  
Poljska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## KONTROLNI SEZNAM ZA BOLNIKA

To poglavje vsebuje pomembna vprašanja, na katera boste morali odgovoriti, preden vzamete zdravilo Relistor ali med zdravljenjem z zdravilom Relistor.

Če na katero koli vprašanje (na tem seznamu) v času svojega zdravljenja ne morete odgovoriti z DA, se posvetujte s svojim zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

1. Se zdravite z opiodi (na primer z morfijem ali kodeinom)?
2. Je od vašega zadnjega iztrebljanja minilo 48 ur ali več?
3. Ste seznanjeni s tehniko samoinjiciranja oziroma ste se o tem pogovorili s svojim zdravnikom (ali medicinsko sestro ali farmacevtom)?
4. Ste dovolj pokretni, da lahko sami pridete do stranišča, oziroma imate negovalca, ki vam lahko pri tem pomaga?
5. Imate telefonsko številko medicinske sestre vašega zdravnika ali zdravstvenega doma?

## NAVODILA ZA PRIPRAVO IN DAJANJE INJEKCIJE ZDRAVILA RELISTOR

To poglavje je razdeljeno v naslednja podpoglavja:

Uvod

Korak 1: Priprava na injiciranje

Korak 2: Izbira in priprava mesta injiciranja

Korak 3: Injiciranje zdravila Relistor v napolnjeni injekcijski brizgi

Korak 4: Odstranjevanje

**Uvod**

V teh navodilih boste našli razlago, kako pripravite in jemljete zdravilo Relistor, če uporabljate napolnjeno injekcijsko brizgo. Preberite jih in se korak za korakom ravnajte po njih. Vaš zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vas bo naučil metode samoinjiciranja. Ne poskušajte si dati injekcije, dokler niste prepričani, da veste, kako se zdravilo pripravi in injicira.

### **Pomembne opombe:**

- **Napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Relistor uporabite samo enkrat tudi, če je v njej ostalo zdravilo.**
- **Napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Relistor po uporabi varno odstranite (korak 4).**
- **Ne natakните pokrovčka na uporabljeno iglo, da se ne bi zbodli.**

Pripravite si vse, kar boste potrebovali za injiciranje:

1. napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Relistor
2. alkoholni zloženec
3. kosem vate ali gazo
4. samolepilni obliž

## Korak 1: Priprava na injiciranje

1. Pripravite si ravno, čisto in dobro osvetljeno delovno površino, kamor boste zložili vsebino škatle zdravila Relistor. Poskrbite, da boste imeli na voljo dovolj časa za injiciranje zdravila.
2. Roke si temeljito umijte z milom in toplo vodo.



3. Oglejte si napolnjeno injekcijsko brizgo. Prepričajte se, da je odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik, enak kot odmerek, naveden na nalepki napolnjene injekcijske brizge.

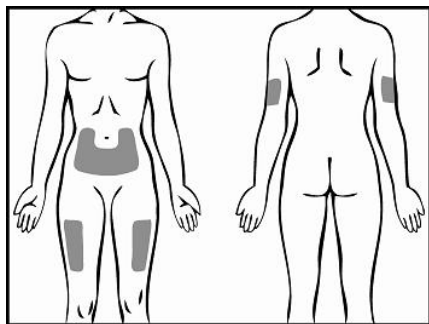


4. Preprijčajte se, da je tekočina v napoljnjeni brizgi bistra in brezbarvna do svetlo rumena in brez vidnih delcev. Če ni taka, napolnjene injekcijske brizge ne uporabite in pokličite svojega zdravnika ali farmacevta.
5. Čvrsto držite valj napolnjene brizge in potegnite pokrovček igle naravnost proč. Ne dotikajte se igle in pazite, da se z njo česa ne dotaknete.



## Korak 2: Izbira in priprava mesta injiciranja

1. Za injiciranje zdravila Relistor so priporočljiva tri mesta: (1) stegno, (2) trebuh in (3) nadelket (samo če zdravilo injicira nekdo drug).



2. Priporočljivo je, da za vsako novo injekcijo izberete drugo mesto injiciranja. Izogibajte se ponovnim injekcijam na točno istem mestu, ki ste ga uporabili že prej. Ne injicirajte si v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Izogibajte se območij z brazgotinami ali strijami.
3. Z alkoholnim zložencem obrišite mesto injiciranja in pustite, da se posuši. Nato se ne dotikajte več tega predela, dokler ne boste dali injekcije.



### **Korak 3: Injiciranje zdravila Relistor v napolnjeni injekcijski brizgi**

1. Držite brizgo v eni roki, kot bi držali svinčnik. Z drugo roko na očiščenem predelu kože nežno naredite kožno gubo in jo čvrsto držite.



2. S hitrim in kratkim gibom celotno dolžino igle zabodite v kožo pod rahlim kotom (45 stopinj).



3. Potem ko ste iglo zabodli, kožo spustite in počasi potiskajte bat navzdol, dokler ne izpraznite napolnjene injekcijske brizge.



4. Iglo hitro potegnite iz kože in pazite, da jo potegnete ven pod istim kotom, pod katerim ste jo zapičili v kožo. Odmaknite palec z bata, da zaščitni etui prekrije iglo. Na mestu injiciranja se lahko pojavi par kapljic krvi.



5. Na mesto injiciranja lahko pritisnete kosem vate ali zloženec iz gaze. Mesta injiciranja ne drgnite. Če je treba, ga lahko pokrijete z obližem.



#### Korak 4: Odstranjevanje

Napolnjene injekcijske brizge ne smete **NIKOLI** uporabiti še enkrat. **NIKOLI** ne smete še enkrat nataktniti pokrovčka na iglo. Zavrzite napolnjeno brizgo po navodilih svojega zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.

Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo dajte v zaprt vsebnik za ostre odpadke. Uporabite lahko vsebnik za ostre odpadke (na primer rumeni vsebnik za biološko nevarne odpadke). Za navodila o pravilnem odstranjevanju vsebnika se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Morda za odstranjevanje uporabljenih igel in injekcijskih brizg veljajo lokalni predpisi.